

DAVIDSON'S

Principles and Practice of Medicine

الداء السكري وأمراض الغدد الصم

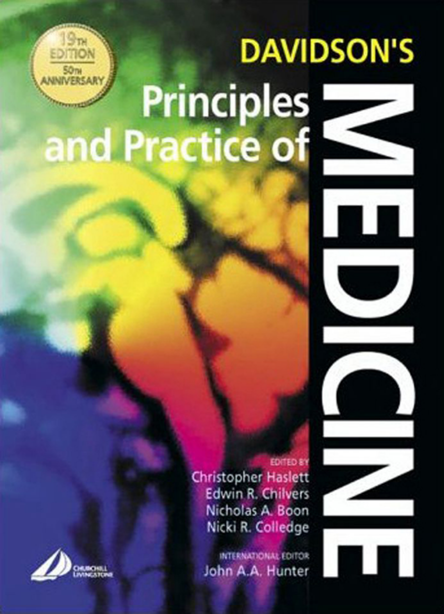
(ديفيدسون)

ترجمة و إعداد

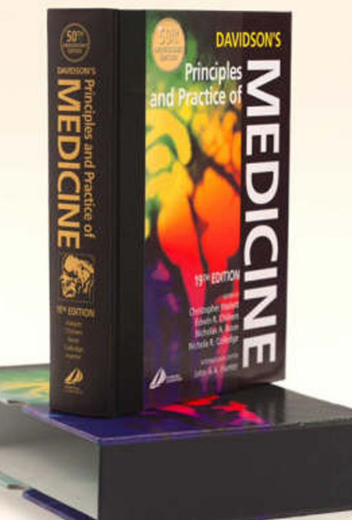
د. عماد محمد زوكار

دار القدس للعلوم

الطبعة العربية الأولى 2005



19TH
EDITION
50TH
ANNIVERSARY
DAVIDSON'S
Principles
and Practice of
MEDICINE
EDITED BY
Christopher Haslett
Edwin R. Chilvers
Nicholas A. Boon
Nicki R. Colledge
INTERNATIONAL EDITOR
John A.A. Hunter
CHURCHILL
LIVINGSTONE


DAVIDSON'S
Principles and Practice of
MEDICINE
19TH EDITION

Davidson's
Principles and Practice of Medicine

19th Edition

ديفيدسون
مبادئ وممارسات الطب الباطني
النسخة العربية

By: Dr. W!SS



الـــداء السـكري وأمـراض الغـــدد الصـــم

(ديفيدسون)

ترجمة و إعداد

د. عماد محمد زوكار

دار القدس للعلوم

الطبعة العربية الأولى 2005

دار القدس للعلوم
لِلطِّبَاعَةِ وَالنَّشْرِ وَالتَّوْزِيعِ
دِمَشْق - يَرْمُوك - هَاتِفٌ: ٦٣٤٥٣٩١
www.dar-alquds.com

مقدمة الناشر

بسم الله الرحمن الرحيم

الحمد لله رب العالمين وأفضل الصلاة وأتم التسليم على سيدنا محمد وعلى آله وأصحابه أجمعين وبعد:

فإننا إذ نهنئ أنفسنا على الثقة الغالية التي منحها لنا قراؤنا الأعزاء وانطلاقاً من حرصنا على تقديم الجديد والمفيد في ميادين العلوم الطبية يسرنا أن نقدم للزملاء الأطباء والأخوة طلاب الطب هذا المرجع القيم في الأمراض الباطنة (ديفيدسون) وقد جاء اختيارنا له لما يتمتع به من سمعة طيبة وتناسق في معلوماته.

وقد عملنا على تجزئة الكتاب إلى فصول نقدمها تباعاً ثم نقوم بجمعها بمجلد واحد كما فعلنا في كتاب النلسون.

والشكر الجزيل لكل من ساهم في إنجاز هذا العمل راجين من الله عز وجل أن يوفقنا دائماً في ا ختيار الأفضل لرفد مكتبتنا الطبية العربية بكل ما هو قيم.

والله من وراء القصد

د. محمود طلوزي
رئيس القسم الطبي
والمدير العام لدار القدس للعلوم



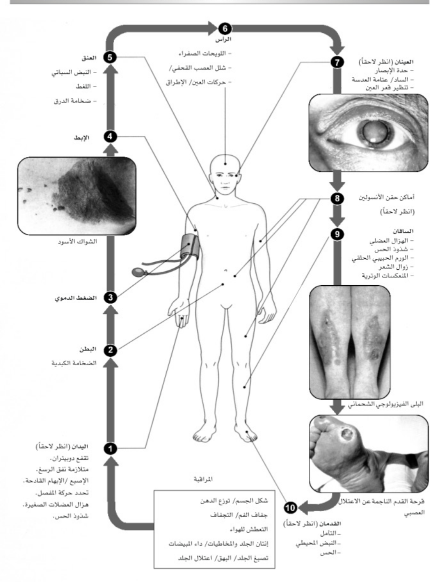
الـداء السـكري
DIABETES MELLITUS

المحتويات

الفحص السريري للمريض المصاب بالسكري 11
الوبائيات 13
الفيزيولوجيا والفيزيولوجيا المرضية والاستقصاءات 14
استقلاب واستتباب الغلوكوز السويان 14
الاضطرابات الاستقلابية في الداء السكري 18
الاستقصاءات 19
I. فحص البول 19
II. فحص الدم 22
التظاهرات الكبرى للمرض 26
فرط سكر الدم 26
الحماض الكيتوني السكري 28
اختلاطات الداء السكري 30
نقص سكر الدم 31
سببيات وإمراض الداء السكري 32
النمط 1 من الداء السكري 32
النمط 2 من الداء السكري 35
تدبير الداء السكري 40
الأهداف العلاجية 41
التدبير القوتي 42
I. أنماط القوت الخاص بالسكري 42
II. المدخول اليومي من الطاقة 44
III. السكريات وعديدات السكاريد غير النشاء (الألياف القوتية) 45
IV. الدهن FAT 46
V. الكحول 46
VI. الملح 46
VII. أطعمة ومحلّيات السكريين 47
الأدوية الخافضة لسكر الدم الفموية 47
I. مجموعة السلفونيل يوريا 48
II. مجموعة البيغوانيد 49
III. مثبطات ألفا-غلوكوزيداز 50
IV. مجموعة الثيازوليدنيديون 50
V. مجموعة الميغليتينيد ومشتقات الحموض الأمينية 51
VI. المعالجة المشتركة بالأدوية الخافضة لسكر الدم الفموية والأنسولين: 51
الأنسولين 51
I. التصنيع وتركيب المستحضرات 51
II. إعطاء الأنسولين 52
III. أنظمة المعالجة بالأنسولين 53
IV. تثقيف المرضى حول الأنسولين 54
التقييم الذاتي لضبط سكر الدم 56
الاختلاطات الاستقلابية الحادة 57
نقص سكر الدم 57
انهيار المعاوضة الحاد 61
I. الحماض الكيتوني السكري 61
II. السبات السكري مفرط الأوسمولية غير الكيتوني 66
III. الحماض اللبني 67
IV. القصور الدوراني الحاد 67
الاختلاطات طويلة الأمد للداء السكري 67
الضبط الاستقلابي وتطور الاختلاطات طويلة الأمد 69
اعتلال الشبكية السكري 72
الأسباب الأخرى لفقد الرؤية عند الأشخاص المصابين بالداء السكري 77
اعتلال الكلية السكري 78
اعتلال الأعصاب السكري 81
القدم السكرية 85
الإشراف طويل الأمد 88
مشاكل خاصة في التدبير 89
الحمل والداء السكري 89
الجراحة والداء السكري 91
احتشاء العضلة القلبية الحاد 94
الآفاق المستقبلية للداء السكري 95
I. التدبير 95
II. الوقاية الأولية من الداء السكري 96
III. معالجة اختلاطات السكري 96



الفحص السريري للمريض المصاب بالسكري
CLINICAL EXAMINATION OF THE PATIENT WITH DIABETES



العلامات المترافقة مع الداء السكري:

- فقد الوزن (عوز الأنسولين).
- السمنة – قد تكون بطنية (مقاومة الأنسولين).
- البيلة السكرية.
- جفاف الفم واللسان.
- تنفس تنهدي عميق (تنفس كوسماول).
- أخماج الجلد – الدمل، داء المبيضات.

❶ فحص اليدين:

- قد يكون تحدد حركة المفصل (يدعى أحياناً اعتلال مفاصل اليدين Cheiroarthropathy) موجوداً، وهو عدم القدرة على بسط المفاصل السنعية السلامية أو المفاصل بين السلاميات في إصبع واحدة على الأقل وفي الجهتين إلى 180 درجة ويمكن إظهار ذلك بعلامة المصلي Prayer Sign. وهو يسبب تيبساً Stiffness غير مؤلم في اليدين ويصيب أحياناً الرسغين والكتفين.

إن تقفع دوبيتران Dupuytren's Contracture شائع في الداء السكري وقد يشمل وجود عقيدات أو تسمكاً في الجلد ووسادات البراجم Knuckle Pads.

إن متلازمة نفق الرسغ Carpal Tunnel Syndrome شائعة في الداء السكري وتتظاهر بألم الرسغ الذي ينتشر إلى اليد.

قد تكون الإصبع القادحة Trigger Finger (التهاب غمد الوتر العاطف Flexor Tenosynovitis) موجودة عند المرضى المصابين بالداء السكري.

قد يوجد الهزال العضلي/ تبدلات الحس كمظاهر للاعتلال العصبي الحسي الحركي المحيطي رغم أنهما أشيع في الطرفين السفليين.

علامة المصلي.

❼ فحص العينين:

حدة الإبصار:

- الرؤية للبُعد باستخدام لوحة سنيلين Snellen Chart على بعد 6 أمتار.
- الرؤية للقُرب باستخدام لوحة القراءة النظامية.
- قد يشير نقص حدة الإبصار إلى وجود داء العين السكرية كما أن تدهور القدرة البصرية المتتابع قد يدل على تطور أو ترقي شدة الإصابة.

عتامة العدسة:

- ابحث عن المنعكس الأحمر باستخدام منظار العين من مسافة 30 سم عن العين.
- يجب ملاحظة وجود عتامات العدسة أو الساد.

فحص قعر العين:

- يجب توسيع الحدقتين باستخدام قطرة موسعة للحدقة (مثل التروبيكاميد Tropicamide) وإجراء الفحص في غرفة مظلمة.
- يجب الانتباه لمظاهر اعتلال الشبكية السكري (انظر الصفحة 72) بما فيه الدليل على المعالجة السابقة بالليزر التي تترك ندبات التخثير الضوئي.

❽ أماكن حقن الأنسولين:

أماكن الحقن الرئيسية:

- جدار البطن الأمامي.
- القسم العلوي من الفخذين أو الإليتين.

القسم العلوي الخارجي من الذراعين.

التأمل:

التكدم.

الكتل (الحثل الشحمي Lipodystrophy).

ترسب الشحم تحت الجلد (الضخامة الشحمية Lipohypertrophy).

فقد الشحم تحت الجلد (الضمور الشحمي Lipoatrophy الذي يترافق مع حقن أنواع الأنسولين الحيواني غير المنقى نادر حاليا).

الحمامي، الخمج (نادران).



ضخامة شحمية.

❿ فحص القدمين:

التأمل:

- ابحث عن علامات تشكل الثفن Callus على المناطق الحاملة لوزن الجسم وتمخلب Clawing أصابع القدمين (مظهر للاعتلال العصبي) وزوال القوس الأخمصية وتبدل لون الجلد (الإقفار Ischaemia) والخمج الموضعي ووجود القرحات.
- قد يكون تشوه القدمين موجودا خاصة في الاعتلال المفصلي العصبي لشاركوت Charcot Neuroarthropathy.
- قد يصب الخمج الفطري الأظافر والجلد بين أصابع القدم.



اعتلال المفاصل السكري لشاركوت

الدوران:

- يجب فحص النبض المحيطي وحرارة الجلد وعود الامتلاء الشعري Capillary Refill.

الحس:

- حس اللمس الخفيف: استخدم خيطا أحاديا.
- حس الاهتزاز: استخدم الشوكة الرنانة ذات التواتر 128 هرتز فوق إصبع القدم الكبير أو الكعبين.

حس الوخز: استخدم الدبوس.

حس الألم: الضغط فوق وتر آشيل.

مستقبلات الحس العميق Proprioception: اختبر وضعية إصبع القدم الكبير.

افحص الخدر أو فرط الحس البعيد بتوزع الجوارب.

المنعكسات:

افحص المنعكسات الأخمصية والكاحلية.



خيط أحادي.

الداء السكري متلازمة سريرية تتميز بفرط سكر الدم الناجم عن عوز الأنسولين النسبي أو المطلق، ويمكن لذلك أن يحدث بطرق عديدة (انظر الجدول 1). يؤثر نقص الأنسولين على استقلاب السكريات والبروتين والدهن ويسبب اضطرابا هاما في استتباب Homeostasis الكهارل والماء. قد يحدث الموت نتيجة الانهيار الحاد للمعاوضة الاستقلابية بينما يترافق الخلل الاستقلابي طويل الأمد مع تبدلات بنيوية ووظيفية دائمة وغير عكوسة في خلايا الجسم خاصة خلايا الجهاز الوعائي التي تكون أكثر حساسية. تؤدي هذه التبدلات إلى تطور كيانات سريرية واضحة تدعى اختلاطات الداء السكري التي تؤثر بشكل وصفي على العين والكلية والجهاز العصبي.

الجدول 1: التصنيف السببي للداء السكري.

الداء السكري النمط 1:

- متواسط بالمناعة.
- مجهول السبب.

الداء السكري النمط 2.

الأنماط النوعية الأخرى:

- العيوب الوراثية في وظيفة الخلية بيتا.
- العيوب الوراثية في عمل الأنسولين.
- المرض البنكرياسي (مثل التهاب البنكرياس، استئصال البنكرياس، الورم، الداء الليفي الكيسي، داء ترسب الأصبغة الدموية Haemochromatosis، اعتلال البنكرياس الليفي الحصوي Fibrocalculous Pancreatopathy).
- الإنتاج الزائد داخلي المنشأ للهرمونات المعاكسة (ضواد) Antagonists للأنسولين (مثل هرمون النمو – ضخامة النهايات، القشرانيات السكرية – متلازمة كوشينغ، الغلوكاغون- ورم الغلوكاغون، الكاتيكولامينات- ورم القواتم، هرمونات الدرق – فرط الدرقية).
- المحرض بالأدوية (مثل الستيروئيدات القشرية، المدرات التيازيدية، الفينتوئين).
- الأخماج الفيروسية (مثل الحصبة الألمانية الخلقية، النكاف، فيروس كوكساكي B).
- الأشكال غير الشائعة للسكري المتواسط بالمناعة.
- المترافق مع المتلازمات الوراثية (مثل متلازمة داون، ومتلازمة كلاينفلتر، ومتلازمة تورنر، وDIDMOAD (متلازمة ولفرام Wolfram's Syndrome) – البيلة التفهة، الداء السكري، الضمور البصري، الصمم العصبي. ورنح فريدرايخ، وحثل التأتر العضلي).

السكري الحملي.

الوبائيات
EPIDEMIOLOGY

لقد أظهرت الدراسات الوبائية لكل السكان أن توزع تركيز سكر الدم هو وحيد الطراز Unimodal دون وجود فاصل واضح بين القيم الطبيعية والقيم غير الطبيعية. ومن ناحية أخرى يشكل فرط سكر الدم عامل خطورة مستقل لتطور مرض الأوعية الدموية الصغيرة والكبيرة، ولهذا فقد تم اختيار المعايير التشخيصية للداء السكري على أساس تمييز الأشخاص الذين لديهم درجة من فرط سكر الدم تترافق إن لم تعالج مع زيادة هامة في خطورة تطور المرض الوعائي. ويفهم من هذه المعايير عدم وجود شيء يدعى داء سكري (خفيف) لايحتاج إلى معالجة فعالة.

ينتشر الداء السكري بشكل واسع في العالم، وإن حدوث كل من نمطي الداء السكري الأول والثاني في ازدياد، ويقدر أن هناك 150 مليون شخص في العالم مصاب بالداء السكري عام 2000 ومن المتوقع أن يتضاعف هذا الرقم بحلول عام 2010. تشمل هذه الجائحة العالمية بشكل رئيسي الداء السكري النمط 2 وتترافق مع عوامل عديدة مشاركة تشمل زيادة التعمير Longevity (طول العمر) والسمنة والقوت غير الملائم ونمط الحياة الخالية من النشاط وزيادة التمدن Urbanisation. من جهة أخرى يختلف انتشار نمطي الداء السكري حول العالم بشكل كبير ويرتبط ذلك باختلاف العوامل البيئية والوراثية. لقد حدث ارتفاع واضح في انتشار السكري عند السكان المهاجرين إلى البلدان الصناعية مثل المهاجرين الآسيويين والأفارقة الكاريبيين إلى المملكة المتحدة. إن انتشار السكري المعروف في بريطانيا حوالي 2-3٪، وهناك العديد من حالات الداء السكري النمط 2 غير مكتشفة. تبلغ نسبة النمط الثاني إلى النمط الأول في أوروبا وأمريكا الشمالية حوالي 7:3. لقد تضاعف انتشار الداء السكري النمط 1 عند الأطفال في أوروبا الشمالية في السنوات العشرين الماضية وكانت الزيادة بشكل خاص عند الأطفال دون عمر 5 سنوات.

كذلك أصبح الداء السكري النمط 2 يحدث عند العديد من المجموعات السكانية في عمر أبكر وأصبح يشاهد الآن عند الأطفال والمراهقين في بعض الجماعات الأثنية Ethnic مثل الأمريكيين من أصل إفريقي والأمريكيين الناطقين بالإسبانية Hispanic.

الفيزيولوجيا والفيزيولوجيا المرضية والاستقصاءات
PHYSIOLOGY, PATHOPHYSIOLOGY AND INVESTIGATION

استقلاب واستتباب الغلوكوز السويان
NORMAL GLUCOSE METABOLISM AND HOMEOSTASIS

يتم تنظيم غلوكوز الدم عند البشر بشكل محكم عن طريق آليات الاستتباب، ويحافظ عليه ضمن مجال ضيق بين 3.5-6.5 ملمول/ل (65-110 مغ/دل). كما يتم المحافظة على التوازن بين دخول الغلوكوز إلى الدوران من الكبد (بعد أن يتم امتصاصه من الأمعاء عقب الوجبات) وقبط Uptake الغلوكوز بواسطة النسج المحيطية خاصة العضلات الهيكلية. إن التزويد المستمر بالغلوكوز أمر أساسي للدماغ الذي يستخدم الغلوكوز كوقود استقلابي رئيسي.

يؤدي تدني الامتصاص المعوي للغلوكوز بين الوجبات إلى زيادة نتاج الكبد من الغلوكوز وذلك استجابة للهرمونات المنظمة المضادة Counter-regulatory hormones وهي الغلوكاغون والأدرينالين، وينخفض هذان الهرمونان في حال المخمصة المديدة حالما تصبح مصادر الوقود الاستقلابي الأخرى المشتقة من الدهن أكثر أهمية.

ينتج الكبد الغلوكوز بواسطة استحداث السكر gluconeogenesis وتهدم الغليكوجين. إن الركائز الأساسية لاستحداث السكر موضحة في الشكل 1.

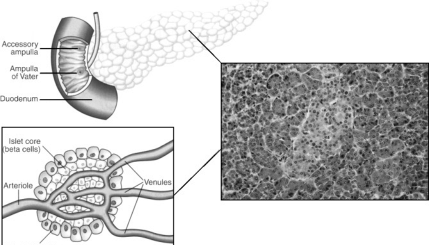
إن الأنسولين هو الهرمون الابتنائي Anabolic الوحيد وله تأثيرات عميقة على استقلاب السكريات والدهن والبروتين (انظر الجدول 2).

يفرز الأنسولين من خلايا بيتا البنكرياسية (انظر الشكل 2) إلى الدوران البابي ويزداد بسرعة استجابة لارتفاع غلوكوز الدم (بعد الوجبات مثلا). لقد تم التعرف على حاسة Sensor الغلوكوز في الوريد البابي الذي يعدل إفراز الأنسولين عن طريق آليات عصبية، يظهر (الشكل 3) بعض خصائص إفراز الأنسولين الطبيعي. يقوم الأنسولين بتخفيض غلوكوز الدم عن طريق تثبيط إنتاج الغلوكوز الكبدي وتحريض قبط الغلوكوز المحيطي في العضلات الهيكلية والدهن ويتواسط في ذلك ناقل الغلوكوز وهو GLUT4.

الشكل 1: ركائز استحداث السكر الرئيسية ومنشؤها النسيجي. يثبط الأنسولين استحداث السكر ويحرض تركيب الغليكوجين وتخزينه. وهو يعزز قبط الغلوكوز المحيطي خاصة في العضلات الهيكلية ويستحث تخزين البروتين (على شكل غليكوجين عضلي) وتركيبه، كما يعزز تكون الشحم ويثبط تحلله. إن هذه العمليات تكون معكوسة في حال غياب الأنسولين. (NEFAs = الحموض الدهنية غير المؤسترة).

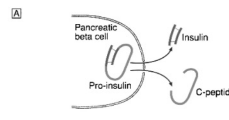
الجدول 2: الأعمال الاستقلابية للأنسولين.

يزيد (التأثيرات الابتنائية)	ينقص (التأثيرات المعاكسة للتقويض)
استقلاب السكريات:	
نقل الغلوكوز (العضلات، النسيج الشحمي). فسفتة الغلوكوز. تكون الغليكوجين. تحلل السكر. نشاط البيروفات دي هيدروجيناز. تحويلة البنتوزفوسفات.	استحداث السكر. تحلل الغليكوجين.
استقلاب الشحم:	
تركيب ثلاثي الغليسريد. تركيب الحموض الدهنية (الكبد). نشاط ليباز البروتين الشحمي (النسيج الشحمي).	تحلل الشحميات. ليباز البروتين الشحمي (العضلات). توليد الكيتون. أكسدة الحمض الدهني (الكبد).
استقلاب البروتين:	
نقل الحموض الأمينية. تركيب البروتين.	تدرك البروتين.

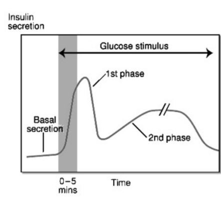


الشكل 2: البنية البنكرياسية والوظيفة الصماوية. يحتوي بنكرياس الشخص البالغ الطبيعي على حوالي مليون جزيرة تكون مبعثرة في كامل المتن خارجي الإفراز. يتم عند التلوين بالهيماتوكسلين والإيوزين التعرف على الجزيرة في المركز بالمورفولوجيا المميزة لها وتلونها بلون أفتح من النسيج خارجي الإفراز المحيط بها. يتكون مركز كل جزيرة من خلايا بيتا التي تنتج الأنسولين ويحيط بها القشر المكون من خلايا صماوية تنتج الهرمونات الأخرى التي تشمل الغلوكاغون (خلايا ألفا) والسوماتوستاتين (خلايا دلتا) وعديد الببتيد البنكرياسي (خلايا PP).

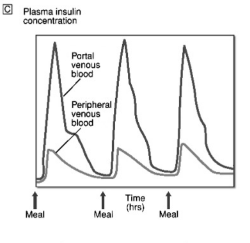
A



B



C



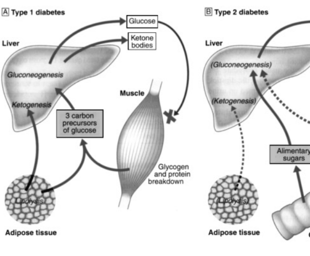
الشكل 3: الفيزيولوجيا الطبيعية لإفراز الأنسولين. A: يتم تشطر طليعة الأنسولين في خلية بيتا البنكرياسية لتحرير الأنسولين وكميات مكافئة المولية من الببتيد C الخامل (الببتيد الرابط). يمكن استخدام قياس الببتيد C لتقييم القدرة على إفراز الأنسولين داخلي المنشأ. **B**: يحدث الطور الأول الحاد لإفراز الأنسولين استجابة لارتفاع غلوكوز الدم يليه الطور الثاني الثابت. **C**: إن تراكيز أنسولين البلازما في الوريد البابي أعلى بكثير من تراكيزه في الدم الوريدي المحيطي.

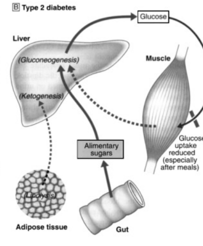
تقوم الخلايا الشحمية (والكبد) بتركيب Synthesise ثلاثي الغليسريد Triglyceride من الحموض الدهنية غير المؤسترة non esterified fatty acids (NEFAs) والغليسرول. يحرض الأنسولين تكون الشحم ويثبط تحلله Lipolysis وبالتالي فهو يمنع تقويض الشحم، وتحرض الكاتيكولامينات تحلل الشحميات المتواسط بليباز ثلاثي الغليسريد وتتحرر NEFAs التي يمكن أن تؤكسد في العديد من الأنسجة، وتؤدي أكسدتها الجزئية في الكبد إلى التزويد بالطاقة اللازمة لاستحداث السكر، كما تنتج أيضا الأجسام الكيتونية Ketone Bodies (الأسيتو أسيتات الذي يمكن أن يرجع Reduced إلى 3- هيدروكسي بوتيرات أو ينزع منه الكربوكسيل Decarboxylate ليتحول إلى أسيتون) التي تتولد في متقدرات الخلية الكبدية. إن الأجسام الكيتونية حموض عضوية يتم أكسدتها واستخدامها كوقود استقلابي عندما تنتج بكميات قليلة، لكن معدل استخدام هذه الأجسام الكيتونية من قبل النسج المحيطية محدود ولهذا يحدث فرط كيتون الدم Hyperketonaemia عندما يتجاوز معدل إنتاجها من الكبد عملية التخلص منها. يتم تنظيم عملية تركيب الكيتون حسب الوارد من NEFAs الواصل إلى الكبد ولهذا تتعزز هذه العملية بعوز الأنسولين وتحرر الهرمونات المنظمة المضادة التي تحرض تحلل الشحميات.

METABOLIC DISTURBANCES IN DIABETES الاضطرابات الاستقلابية في الداء السكري

يتطور فرط سكر الدم في الداء السكري بسبب عوز الأنسولين المطلق (النمط 1 من الداء السكري) أو النسبي (النمط 2 من الداء السكري) مما يؤدي إلى نقص التأثيرات الابتنائية وزيادة التأثيرات التقويضية. كذلك تضعف أفعال الأنسولين في كلا نمطي الداء السكري 1 و 2 نتيجة لعدم حساسية النسج المستهدفة. وفي حين يكون هذا هو العيب الأساسي في النمط 2 من الداء السكري فإن فرط سكر الدم يمكن أن ينقص أيضا إفراز الأنسولين بسبب تأثير الغلوكوز السمي على عمل الخلية بيتا. إن العمليات الفيزيولوجية المرضية في النمط 1 و 2 من الداء السكري موضحة في (الشكل 4).

يربط (الشكل 5) النتائج الاستقلابية لفقد الأنسولين مع أعراض الداء السكري، فالبيلة السكرية تحدث عندما يتجاوز تركيز غلوكوز البلازما العتبة الكلوية (قدرة النبيبات Tubules الكلوية على إعادة امتصاص الغلوكوز من الرشاحة الكبية) وذلك عند مستوى 10 ملمول/ل تقريبا (180 مغ/دل). إن شدة الأعراض التناضحية الكلاسيكية من البوال والعطاش مرتبطة بدرجة البيلة السكرية. إذا تطور فرط سكر الدم بشكل بطيء على مدى عدة شهور أو سنوات كما في النمط 2 من الداء السكري فإن العتبة الكلوية للغلوكوز ترتفع وتكون أعراض الداء السكري خفيفة في هذه الحالة، وهذا هو السبب الرئيسي للعدد الكبير من حالات النمط 2 من الداء السكري غير المكتشفة، ويكتشف العديد من هذه الحالات صدفة.





- لا يوجد أنسولين (عوز شديد).
- زيادة الهرمونات المنظمة المضادة:
  - يتم استحداث السكر وتحلل الشحميات، وتكون الكيتون بشكل غير مقيد.
  - حصار استخدام الغلوكوز المحيطي.
- يؤدي إلى الحماض الكيتوني.
- تقويض البروتين مع هزال العضلات وتوازن النتروجين السلبي.

- المقاومة للأنسولين.
  - كبديا ومحيطيا.
  - يضعف قبط الغلوكوز المحرض بالأنسولين (بعد الأكل) خاصة في العضلات الهيكلية.
- زيادة الغلوكاغون.
  - تعزيز نتاج الكبد من الغلوكوز وضعف استخدامه في المحيط.
- نادرا ما يتطور الحماض الكيتوني.

الشكل 4: العمليات الفيزيولوجية المرضية في الداء السكري. A: النمط 1 من الداء السكري. **B**: النمط 2 من الداء السكري.

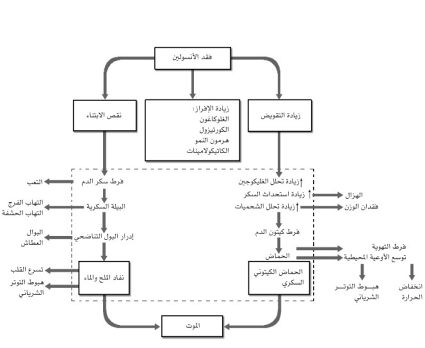
الاستقصاءات INVESTIGATIONS

I. فحص البول URINE TESTING:

A. الغلوكوز Glucose:

إن اختبار البول بحثا عن الغلوكوز هو الإجراء الاعتيادي للتحري عن الداء السكري، ويتم باستخدام الغميسة Dipstick النوعية والحساسة للغلوكوز. ويجب إن كان بالإمكان إجراء الاختبار على البول الذي تم إطراحه بعد 1-2 ساعة من الوجبة لأن ذلك سوف يكشف حالات أكثر من الداء السكري مقارنة مع فحص عينة البول المأخوذة على الريق. ويستلزم وجود البيلة السكرية دوما إجراء تقييم كامل.

إن أكبر سيئة لاستخدام الغلوكوز البولي كوسيلة لتحري أو تشخيص الداء السكري هي الاختلافات الفردية في العتبة الكلوية. وبعيدا عن الداء السكري فإن أشيع سبب للبيلة السكرية هو انخفاض العتبة الكلوية للغلوكوز (انظر الشكل 6) وهذا شائع خلال الحمل وعند الشبان وإن انخفاض العتبة الكلوية للغلوكوز هو سبب أكثر تواترا للبيلة السكرية من الداء السكري. إن البيلة السكرية الكلوية حالة سليمة لا علاقة لها بالداء السكري، ولهذا فإن تقييم تركيز غلوكوز الدم باستخدام طريقة مخبرية صحيحة وليس الطرق سريعة الإجراء أمر أساسي في تشخيص الداء السكري (انظر الجدول 3).



الشكل 5: الأساس الفيزيولوجي المرضي لأعراض وعلامات الداء السكري غير المعالج أو غير المضبوط.

الجدول 3: تشخيص الداء السكري.

المريض الذي يشتكي من أعراض تقترح الداء السكري:

- افحص البول بحثاً عن الغلوكوز والكيتونات.
- قم بقياس غلوكوز الدم على الريق أو العشوائي، ويتم إثبات التشخيص بما يلي:
  - غلوكوز البلازما على الريق ≥ 7 ملمول/ل (≥ 126 مغ/دل).
  - غلوكوز البلازما العشوائي ≥ 11.1 ملمول/ل (≥ 200 مغ/دل).

استطبابات اختبار تحمل الغلوكوز الفموي:

- غلوكوز البلازما على الريق 6.1–6.9 ملمول/ل (110–124 مغ/دل).
- غلوكوز البلازما العشوائي 7–11 ملمول/ل (126–198 مغ/دل).

ملاحظة: لا يستخدم HbA_{1c} (انظر الصفحة 649) للتشخيص.

يحدث عند بعض الأشخاص ارتفاع سريع في غلوكوز الدم بعد الوجبة لكنه عابر، ويتجاوز التركيز العتبة الكلوية الطبيعية، وخلال هذه الفترة سوف يظهر الغلوكوز في البول، إن هذه الاستجابة لحمل الغلوكوز الفموي سليمة وتوصف بمنحنى غلوكوز الدم الناجم عن (تلكؤ التخزين Lag Storage) رغم أن تعبير البيلة السكرية الهضمية Alimentary Glycosuria تعبير أفضل (انظر الشكل 6 C). وهي قد تحدث عند الأشخاص الأسوياء أو بعد إجراء جراحة معدية حيث تنجم في هذه الحالة عن إفراغ المعدة السريع والامتصاص الأسرع للغلوكوز إلى الدوران، وقد لوحظت في بعض الأحيان عند مرضى فرط الدرقية أو التقرح الهضمي أو المرض الكبدي.

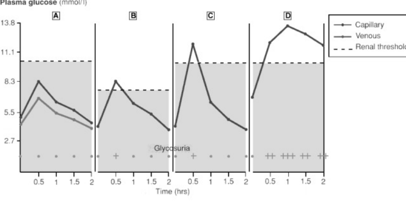
إن البيلة السكرية شائعة في الحمل الطبيعي (بسبب انخفاض العتبة الكلوية التالي لزيادة سرعة الرشح الكبي)، ويظهر اللاكتوز في البول في أواخر الحمل. ومع ذلك يجب عدم تجاهل وجود الأجسام المرجعة في بول المرأة الحامل أبدا ولابد في كل الحالات من قياس غلوكوز الدم لكشف السكري الحملي.

إن فرط سكر الدم في الحمل يترافق حتى لو كان خفيفا مع زيادة المراضة ومعدل الوفيات حول الولادة لذلك من المهم كشف وعلاج هذه الحالات بفعالية.

B. الكيتونات Ketones:

يمكن كشف الأجسام الكيتونية عن طريق تفاعل النتروبروساید Nitroprusside reaction الذي يعتبر نوعيا بشكل رئيسي للأسيتوأسيتات.

يجرى الاختبار بشكل ملائم باستخدام الغمائس Dipsticks أو الأقراص Tablets الخاصة بالكيتونات. قد توجد البيلة الكيتونية عند الأشخاص الأسوياء في حالات الصيام أو القيام بتمارين مجهدة لفترات طويلة أو الإقياء بشكل متكرر أو تناول قوت غني بالدهن وفقير بالسكريات. ولهذا السبب لا تعتبر البيلة الكيتونية واصمة للداء السكري لكن إذا ترافقت مع البيلة السكرية فإن تشخيص الداء ا لسكري يكون محتملا بشدة. يمكن في حالة الحماض الكيتوني السكري (انظر الصفحة 28) التحري عن الكيتون في البلازما باستخدام الغمائس.



الشكل 6: اختبار تحمل الغلوكوز: منحنيات غلوكوز الدم بعد تناول 75 غ من الغلوكوز عن طريق الفم. **A**: المنحنى الطبيعي. **B**: منحنى طبيعي مع عتبة كلوية منخفضة مما يؤدي لحدوث البيلة السكرية الكلوية. **C**: البيلة السكرية الهضمية (تلكؤ التخزين). **D**: داء سكري متوسط الشدة.

C. البروتين Protein:

إن الاختبارات باستخدام الغمائس بحثاً عن الألبومين هو الإجراء النظامي لكشف وجود مرض كلوي (أو خمج بولي) عند الأشخاص المصابين بالداء السكري. وهذا الإجراء سوف يكشف كميات الألبومين البولي الأكثر من 300 ملغ/ل.

ويمكن قياس الكميات الصغيرة من الألبومين البولي (البيلة الألبومينية الزهيدة Microalbuminuria) وهذه تعطي مؤشرات على خطورة تطور اعتلال الكلية السكري و/أو مرض الأوعية الكبيرة (انظر الجدول 36).

II. فحص الدم BLOOD TESTING:

A. الغلوكوز:

يمكن عندما تقترح الأعراض وجود الداء السكري إثبات التشخيص عن طريق تركيز غلوكوز الدم العشوائي الذي يتجاوز 11 ملمول/ل (198 ملغ/دل). وإذا كانت قيم غلوكوز الدم العشوائي مرتفعة دون أن تكون مشخصة للداء السكري فيتم عادة تقييم تحمل الغلوكوز إما عن طريق تقدير غلوكوز الدم على الريق أو باختبار تحمل الغلوكوز الفموي (انظر الجدول 4).

الجدول 4: اختبار تحمل الغلوكوز الفموي.

- حمية غير مقيدة السكريات لمدة 3 أيام قبل الاختبار.
- الصيام طوال الليل.
- الاستراحة قبل الاختبار (30 دقيقة)، عدم التدخين والجلوس طيلة فترة الاختبار.
- قياس غلوكوز البلازما قبل إعطاء 75 غ من الغلوكوز وبعده بساعتين.

إن المعايير التشخيصية للداء السكري (وللحالة السوية) التي أوصت بها منظمة الصحة العالمية عام 2000 موضحة في (الجدولين 3 و 5). وهذه القيم مبنية على العتبة التي يحدث عندها خطر تطور المرض الوعائي.

يعرّف الداء السكري بأنه غلوكوز البلازما على الريق الذي يعادل 7 ملمول/ل أو أكثر أو غلوكوز البلازما العشوائي الذي يساوي 11.1 ملمول/ل أو أعلى، أو اختبار تحمل الغلوكوز الفموي الشاذ.

تصنف القراءات المتوسطة لاختبار تحمل الغلوكوز على أساس 'تحمل الغلوكوز المضطرب Impaired Glucose Tolerance وتشير إلى الحاجة لمزيد من التقييم. يتطور الداء السكري الصريح مع مرور الوقت عند العديد من المرضى الذين لديهم 'تحمل الغلوكوز المضطرب ولهذا السبب قد يكون من الضروري إبقاء مثل هؤلاء المرضى تحت المراقبة وإعادة اختبار تحمل الغلوكوز الفموي لاحقاً.

الجدول 5: اختبار تحمل الغلوكوز الفموي: المعايير التشخيصية حسب منظمة الصحة العالمية.

	غلوكوز البلازما	غلوكوز الدم الكامل
	وريدي (شعري) (ملمول/ل)	وريدي (شعري) (ملمول/ل)
الداء السكري:		
على الريق	≥ 7 (≥ 7)	≥ 6.1 (6.1)
	[126 مغ/دل]	[110 مغ/دل]
بعد ساعتين من إعطاء الغلوكوز:	≥ 11.1 (≥ 12.2)	≥ 10 (≥ 11.1)
	[≥ 200 (≥ 220) مغ/دل]	[≥ 180 (200 مغ/دل)]
تحمل الغلوكوز المضطرب:		
على الريق	< 7 (< 7)	< 6.1 (6.1)
	[126 مغ/دل]	[110 مغ/دل]
بعد ساعتين من إعطاء الغلوكوز	7.8–11	6.7–9.9
	[140–198 مغ/دل]	[120–178 مغ/دل]
	(8.9–12.2)	(7.8–11)
	[160–220 مغ/دل]	[140–198 مغ/دل]

ملاحظة: إن تركيز غلوكوز الدم الوريدي الكامل أخفض من غلوكوز الدم الشعري. كما أن غلوكوز الدم الكامل أخفض من غلوكوز البلازما لأن الكريات الحمراء تحتوي على القليل من الغلوكوز نسبياً.

ومن الموجودات الشاذة الأخرى فرط سكر الدم على الريق Fasting Hyperglycaemia أو الغلوكوز الصيامي المضطرب Impaired Fasting Glucose حيث يكون غلوكوز البلازما على الريق في هذه الحالة بين 6.1 و 6.9 ملمول/ل. ويكون لدى المرضى الذين لديهم هذه الحالة زيادة خطر تطور المرض الوعائي.

إن الاعتماد على قيم غلوكوز الدم على الريق لوحدها كما تنصح الجمعية الأمريكية للسكري سوف يستثني بعض حالات الداء السكري من النمط 2 التي تكتشف باختبار تحمل الغلوكوز الفموي OGTT.

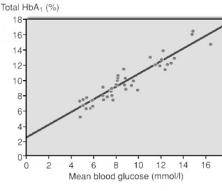
يلاحظ عند بعض الأشخاص الذين يكون لديهم اختبار تحمل الغلوكوز الفموي سوياً عادة شذوذ في نتيجة هذا الاختبار تحت ظروف معينة تفرض عبئاً على خلايا بيتا البنكرياسية كما هو الحال أثناء الحمل أو الخمج أو احتشاء العضلة القلبية أو الكروب الشديدة الأخرى أو أثناء المعالجة بالأدوية المحدثة للسكري مثل الستيروئيدات القشرية، ويختفي فرط سكر الدم الكربي Stress Hyperglycaemia عادة بعد شفاء المرض الحاد ولكن لابد من قياس غلوكوز الدم مرة أخرى.

إن المعايير التشخيصية للداء السكري في الحمل أكثر صرامة من تلك المعايير الموصى بها لغير الحوامل. ويجب تحويل النساء الحوامل اللواتي لديهن تحمل شاذ للغلوكوز بسرعة إلى وحدة متخصصة لإجراء تقييم كامل.

B. الخضاب الغلوكوزي Glycated haemoglobin:

يعطي الخضاب الغلوكوزي قياسا صحيحا وموضوعيا لضبط سكر الدم خلال فترة أسابيع أو أشهر. ويمكن استخدامه لتقييم ضبط السكر عند المريض المصاب بالداء السكري، لكنه ليس حساساً لدرجة كافية لتشخيص الداء السكري، ويكون طبيعيا عادة عند المرضى الذين يكون لديهم تحمل الغلوكوز مضطرباً. هناك عدة مكونات صغيرة من خضاب البالغ (HbA_1) يمكن فصلها عند إجراء استشراب تبادل الإيونات Ion-Exchange Chromatography من الخضاب غير المعدل (HbA0)، وهذه الجزيئات الخضابية تزداد في الداء السكري بسبب الارتباط التساهمي البطيء غير الأنزيمي للغلوكوز وباقي السكريات (إضافة الغلوكوز Glycation). ويذكر الخضاب الغلوكوزي حاليا في التقارير المخبرية على شكل الخضاب الغلوكوزي الكامل (GHb) أو HbA_{1c} أو HbA_1 ويعتبر قياس HbA_{1c} هو المفضل في المملكة المتحدة.

يتناسب معدل تشكل HbA_{1c} بشكل مباشر مع تركيز غلوكوز الدم المحيطي، وإن ارتفاع HbA_{1c} بمقدار 1٪ يتوافق مع ارتفاع وسطي في غلوكوز الدم بحدود 2 ملمول/ل (36 مغ/دل). يظهر (الشكل 7) العلاقة الوثيقة بين HbA_{1c} وغلوكوز الدم الوسطي. ورغم أن تركيز HbA_{1c} يعكس ضبط غلوكوز الدم المتكامل خلال فترة حياة الكرية الحمراء (120 يوما) فإن التقييم يتأثر بشكل كبير بالتغيرات الحادثة في ضبط سكر الدم خلال الشهر السابق للقياس (يمثل 50٪ من تركيز HbA_{1c}). وبما أن HbA_{1c} يتأثر بالحوادث القريبة أكثر من البعيدة لذلك فإن التغير الكبير في ضبط سكر الدم يترافق بسرعة مع تغير في HbA_{1c} يمكن كشفه خلال 2-3 أسابيع.



الشكل 7: العلاقة بين الخضاب الغلوكوزي (على شكل HbA_1) ومستويات غلوكوز الدم الوسطية في الشهور الثلاثة الماضية.
تمثل كل نقطة تركيز غلوكوز الدم الوسطي لمريض واحد. تم جمع عينات الدم الشعري من كل مريض قبل كل وجبة رئيسية وبعدها بساعتين ولمدة 24 ساعة كل أسبوعين على مدى 3 شهور. تم التعبير هنا عن الخضاب الغلوكوزي بـHbA_1 الكلي، لكن غالبا ما يستخدم HbA_{1c} لوحده وله مجال غير سكري أخفض من مجال HbA_1 الإجمالي.

توجد طرق مقايسة متنوعة لقياس HbA_{1c}، وإن عدم وجود اتفاق حالي على الطريقة المرجعية المناسبة وعدم تعيير المنهجيات يجعلان من الضرورة التحقق من المجال المرجعي المحلي غير السكري Non-Diabetic، وهذا يعيق المقارنة المباشرة لقيم HbA_{1c} بين المخابر. قد تكون تقديرات HbA_{1c} ناقصة بشكل خاطئ عند الأشخاص المصابين بفقر الدم أو أثناء الحمل، وقد يكون من الصعب في بعض طرق المقايسة تفسير النتائج عند المرضى المصابين باليوريميا أو اعتلال الهيموغلوبين، يقاس HbA_{1c} في الممارسة السريرية مرة أو مرتين سنويا عادة لتقييم ضبط سكر الدم مما يسمح بإجراء التغييرات المناسبة على المعالجة ويكشف التضارب مع سجل المريض الخاص بمراقبة غلوكوز الدم في المنزل.

كذلك يعطي HbA_{1c} مؤشرا على خطر تطور الاختلاطات السكرية. يمكن قياس بروتينات المصل الغلوكوزية (الفركتوزامين Fructosamine) وهي تعطي دلالة على ضبط سكر الدم خلال الأسبوعين السابقين بسبب قصر أعمارها النصفية. وهذه الفترة قصيرة جدا لاتخاذ قرارات سريرية تتعلق بالتدبير العلاجي (عدا في حالة الداء السكري الحملي).

C. شحوم الدم Blood lipids:

إن تركيز شحوم المصل-الكولسترول الكلي وكولسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة وعالي الكثافة (LDL و HDL) وثلاثي الغليسريد- مؤشر هام آخر على الضبط الاستقلابي بشكل عام عند المرضى السكريين ويجب أن تقاس عند التشخيص ثم بشكل منتظم بعد ذلك. يجب في الحالة المثالية قياس تركيز ثلاثي الغليسريد على الريق.

التظاهرات الكبرى للمرض
MAJOR MANIFESTATION OF DISEASE

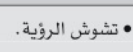
فرط سكر الدم HYPERGLYCAEMIA

إن فرط سكر الدم شذوذ كيماوي حيوي شائع جدا يكشف بشكل متكرر أثناء إجراء تحليل كيماوي حيوي روتيني عند المرضى اللاعرضيين، كما يوجد أثناء الحالات التي تفرض عبئا على خلايا بيتا البنكرياسية مثل الحمل أو المرض الشديد أو المعالجة بالأدوية مثل الستيروئيدات القشرية (فرط سكر الدم الكربي).

يمكن أن يتظاهر فرط سكر الدم بأعراض مزمنة مذكورة في (الجدول 6)، وقد يتظاهر المرضى أحيانا بحالة إسعافية حادة مع انهيار المعاوضة الاستقلابية بسبب الحماض الكيتوني (انظر لاحقا).

A. المظاهر السريرية:

تمت المقارنة بين المظاهر السريرية للنمطين الرئيسيين للداء السكري في (الجدول 7). ورغم أن التمييز بين النمط 1 والنمط 2 من الداء السكري يكون صحيحا بشكل كبير اعتمادا على المظاهر المعروضة فإن التراكب قد يحدث أحيانا خاصة فيما يتعلق بالعمر عند بدء المرض ومدة الأعراض والقصة العائلية. يحدث عند عدد قليل من الشباب شكل من الداء السكري يدعى الداء السكري الذي يبدأ في سن الرشد عند الشباب Maturity onset diabetes of the young (مودي MODY، انظر الجدول 13 صفحة 37)، بينما يحدث عند بعض الكهول والأشخاص متوسطي العمر داء سكري مناعي ذاتي من النمط I وصفي. ويكون لدى بعض الأشخاص المصابين بالنمط 2 من الداء السكري الصريح دليل على وجود نشاط مناعي ذاتي ضد خلايا بيتا البنكرياسية، وقد يكون لديهم نوع بطيء التطور من الداء السكري النمط 1 (الداء السكري المناعي الذاتي الكامن عند البالغين Latent autoimmune diabetes in adults LADA). قد يكون من الصعب عند المرضى متوسطي العمر التعرف وقت التشخيص على أشكال الداء السكري من النمط 2 التي يحدث فيها عوز الأنسولين وبالتالي يمكن أن يكون تصنيف نمط الداء السكري صعبا.



الجدول 6: أعراض فرط سكر الدم المرافقة للداء السكري.

• العطش، جفاف الفم.	• تشوش الرؤية.
• البوال.	• الحكة الفرجية، التهاب الحشفة (داء المبيضات التناسلي).
• البوال الليلي.	• الغثيان، الصداع.
• التعب، الهيوجية، الخمول.	• فرط الأكل، الميل لتناول الأطعمة السكرية.
• تغير حديث في الوزن.	

الجدول 7: مقارنة المظاهر السريرية بين النمط 1 والنمط 2 من الداء السكري.

	النمط 1	النمط 2
سن البدء	دون عمر 40 عاماً	فوق عمر 50 عاماً
مدة الأعراض	أسابيع	أشهر حتى سنوات
وزن الجسم	سوي أو ناقص	سمين
البيلة الكيتونية	نعم	لا
الموت السريع دون المعالجة بالأنسولين	نعم	لا
الأضداد الذاتية	نعم	لا
اختلاطات الداء السكري عند التشخيص	لا	25٪
القصة العائلية للداء السكري	غير شائعة	نعم
مرض مناعي ذاتي آخر	نعم	غير شائع

إن الأعراض الكلاسيكية من العطش والبوال والبوال الليلي وفقد الوزن السريع تكون ظاهرة في النمط1 من الداء السكري، لكنها غالبا ما تكون غائبة عند المرضى المصابين بالنمط 2 من الداء السكري حيث يكون معظمهم عديم الأعراض أو لديهم شكاوي غير نوعية مثل التعب المزمن والتوعك. يترافق الداء السكري غير المضبوط مع زيادة الاستعداد للإصابة بالأخماج وقد يتظاهر المرضى بإنتان الجلد (الدمامل) وداء المبيضات التناسلي، ويشتكون من الحكة الفرجية أو التهاب الحشفة Balanitis.

لا يكون عند المرضى المصابين بالنمط 1 من الداء السكري غالبا علامات سريرية تعزى للسكري لكن فقد الوزن شائع.

تعتمد العلامات السريرية المشاهدة عند المرضى المصابين بالنمط 2 من الداء السكري وقت التشخيص على نمط التظاهرات. ويكون أكثر من 70٪ من هؤلاء المرضى زائدي الوزن وقد تكون السمنة مركزية (جذعية أو بطنية). إن السمنة أقل شيوعا في البلدان النامية. يوجد فرط ضغط الدم عند 50٪ من المرضى المصابين بالنمط 2 من الداء السكري. ورغم أن فرط شحميات الدم شائع أيضا لكن الآفات الجلدية مثل اللويحات الصفراء Xanthelasma والأورام الصفراء الطفحية Eruptive Xanthomata نادرة نسبيا.

B. الاستقصاءات:

يمكن عندما تقترح الأعراض وجود الداء السكري إثبات التشخيص إذا كان تركيز غلوكوز الدم العشوائي أعلى من 11 ملمول/ل (انظر الجدول 3). أما إذا كانت قيم غلوكوز الدم العشوائية مرتفعة دون أن تكون مشخصة للداء السكري فيتم تقييم تحمل الغلوكوز عادة إما عن طريق تقييم غلوكوز الدم على الريق أو باستجابة سكر الدم لتناول حمل من الغلوكوز الفموي (انظر الجدولين 4، 5). إن فرط سكر الدم أثناء الحمل أمر شاذ ويحتاج للتقييم الدقيق (انظر الصفحة 89).

أما بالنسبة للأشخاص الذين لديهم فرط سكر الدم الكربي فيجب إعادة قياس غلوكوز الدم مرة أخرى عند الشفاء من المرض الحاد ويجب أن يكون قد عاد إلى الحالة السوية.

إن الاستقصاءات الأخرى التي تجرى عند إثبات تشخيص الداء السكري يجب أن تشمل اليوريا والكرياتينين والكهارل واختبارات وظيفة الكبد والكولسترول وثلاثيات الغليسريد وفحص البول بحثا عن البروتين أو البيلة الألبومينية الزهيدة.

C. التدبير:

تتوافر ثلاث طرق للمعالجة عند تدبير الداء السكري وهي الحمية لوحدها والأدوية الخافضة لسكر الدم الفموية والأنسولين. وهناك تفاصيل كاملة عن الموضوع في (الصفحات 656–663).

الحماض الكيتوني السكري DIABETIC KETOACIDOSIS

وصفت الميزات الكيميائية الحيوية والفيزيولوجية المرضية للحماض الكيتوني السكري بالتفصيل في الصفحة 61. يسبب فرط سكر الدم الواضح حدوث إدرار البول التناضحي الشديد وهذا يؤدي إلى التجفاف وفقد الكهارل وبالتحديد الصوديوم والبوتاسيوم. ما زال عدد هام من المرضى الجدد يتظاهرون بالحماض الكيتوني السكري، أما في حالة الداء السكري المشخص فإن السير الشائع للحوادث هو أن يتطور عند المرضى خمج عارض ويفقدوا شهيتهم ثم يقوموا بإيقاف جرعة الأنسولين أو تخفيضها بشكل كبير معتقدين بشكل خاطئ أن حاجتهم للأنسولين تخف تحت هذه الظروف. إن أي شكل من أشكال الكروب خاصة الكرب الناجم عن الخمج قد يعجل حدوث حماض كيتوني شديد حتى عند المرضى المصابين بالنمط 2 من الداء السكري. ورغم أن بعض الوفيات الناجمة عن الحماض الكيتوني تترافق مع حالات طبية شديدة مثل احتشاء العضلة القلبية الحاد أو إنتان الدم فإن بعضها الآخر يكون ناجما عن تأخر التشخيص أو أخطاء التدبير. وفي العديد من الحالات لا يوجد سبب محرض واضح.

A. المظاهر السريرية:

إن المظاهر السريرية للحماض الكيتوني مذكورة في (الجدول 8). تكون المظاهر البارزة في الحالة الصاعقة هي تلك الناجمة عن نفاد الملح والماء مع زوال انتفاخ (امتلاء) الجلد Skin Turgor واللسان المفرَّى Furred Tongue (المكسو بطبقة بيضاء) والشفتين المتشققتين وتسرع القلب ونقص ضغط الدم ونقص الضغط داخل العين. قد يكون التنفس عميقا وتنهديا ويكون النفس كريها عادة وقد تكون رائحة الكيتون السكرية المقززة واضحة. كذلك قد يحدث الخمول العقلي أو التخليط أو نقص مستوى الوعي. تتنوع حالة الوعي بشكل كبير عند المرضى المصابين بالحماض الكيتوني السكري ومن غير الشائع حدوث السبات. وقد يسير المريض إلى غرفة الفحص رغم إصابته

بحماض كيتوني خطير يحتاج إلى معالجة إسعافية. ولهذا السبب فإن تعبير الحماض الكيتوني السكري مفضل على تعبير السبات السكري Diabetic coma الذي يوحي بعدم وجود حالة إسعافية إلا إذا حدث فقد الوعي. وفي الحقيقة من الضروري بدء المعالجة الفعالة Energetic في أبكر مرحلة ممكنة.

قد يكون الألم البطني أحيانا مظهرا للحماض الكيتوني السكري خاصة عند الأطفال. وقد تكون أميلاز المصل مرتفعة لكن نادرا ما يشير ذلك إلى وجود التهاب بنكرياس مرافق. وبالرغم من حدوث كثرة الكريات البيض بشكل ثابت فإن هذا يعكس الاستجابة للكرب ولا يشير بالضرورة إلى الخمج، وقد لا تكون الحمى موجودة في البداية بسبب التوسع الوعائي الناجم عن الحماض.

B. الاستقصاءات:

إن الاستقصاءات التالية هامة لكن يجب ألا تؤخر البدء بإعطاء السوائل الوريدية وإعاضة الأنسولين:

- اليوريا والكهارل وغلوكوز الدم.
- غازات الدم الشريانية لتقييم شدة الحماض.
- فحص البول بحثا عن الكيتونات.
- تعداد الدم الكامل.
- تحري الخمج: زرع البول والدم، صورة الصدر.

C. التدبير:

إن الحماض الكيتوني السكري حالة طبية إسعافية يجب معالجتها في المشفى ومن المفضل أن يتم ذلك في جناح خاص. ذكرت التفاصيل الكاملة للتدبير في الصفحة63.

الجدول 8: المظاهر السريرية للحماض الكيتوني السكري.	
الأعراض:	
• البوال، العطش.	• معص الساق.
• فقد الوزن.	• تشوش الرؤية.
• الضعف.	• الألم البطني.
• الغثيان، الإقياء.	
العلامات:	
• التجفاف.	• رائحة الأسيتون.
• نقص ضغط الدم.	• انخفاض الحرارة.
• تسرع القلب.	• التخليط، النعاس، السبات (10٪).
• التعطش للهواء (تنفس كوسماول).	

إن المكونات الرئيسية للمعالجة هي:

- إعطاء الأنسولين قصير الأمد (المنحل).
- إعاضة السوائل.
- إعاضة البوتاسيوم.
- إعطاء الصادات في حال وجود الخمج.

إن تفاصيل الأسباب الأخرى لانهيار المعاوضة الحاد مثل السبات مفرط الأسمولية غير الكيتوني والحماض اللبني مذكورة في الصفحتين 66و67 .

اختلاطات الداء السكري COMPLICATIONS OF DIABETES

عند الكلام عن المريض المصاب بالنمط 1 من الداء السكري طويل الأمد فإن الشك سوف يكون قليلا حول سبب تطور قرحة القدم عنده أو الاعتلال الكلوي أو فقد الحس أو اعتلال الشبكية، لكن قد يكون أحد هذه الاختلاطات أحيانا التظاهرة الأولى عند حالة جديدة مصابة بالداء السكري، إضافة لذلك قد يكشف الداء السكري للمرة الأولى عند مريض راجع بفرط ضغط الدم أو بمرض وعائي مثل احتشاء العضلة القلبية الحاد أو السكتة Stroke. ولهذا يجب فحص غلوكوز الدم عند كل المرضى الذين يراجعون بمثل هذه المرضيات (انظر الجدول 9).

الجدول 9: اختلاطات الداء السكري.	
الوعائية الدقيقة/ الاعتلالية العصبية:	
اعتلال الشبكية، الساد:	*اعتلال الأعصاب المستقلة:*
• الرؤية المضطربة Impaired Vision.	• نقص ضغط الدم الوضعي.
اعتلال الكلية:	• المشاكل المعدية المعوية.
• الفشل الكلوي.	*مرض القدم:*
اعتلال الأعصاب المحيطية:	• التقرح.
• فقد الحس.	• اعتلال المفصل.
• الضعف الحركي.	
الوعائية الكبيرة:	
الدوران الإكليلي:	• السكتة.
• احتشاء/ إقفار العضلة القلبية.	*الدوران المحيطي:*
الدوران المخي:	• العرج.
• نوبة الإقفار العابرة.	• الإقفار.

نقص سكر الدم HYPOGLYCAEMIA

سيتم وصف نقص سكر الدم بالتفصيل لاحقاً. إن نقص سكر الدم (أي غلوكوز الدم الذي يقل عن 3.5 ملمول/ل) (63 مغ/دل) هو نتيجة لمعالجة الداء السكري وليس تظاهرة للمرض بحد ذاته، ويحدث غالبا عند المرضى الذين يعالجون بالأنسولين، ويكون نادراً نسبياً عند المرضى الذين يتناولون دواء السلفونيل يوريا. يميز معظم المرضى أعراض نقص سكر الدم ويستطيعون اتخاذ الإجراء العلاجي المناسب، في حين لا يكون البعض الآخر عارفين بهذه الأعراض، ويؤدي نقص سكر الدم إذا لم تتم معالجته إلى الاعتلال العصبي بنقص السكر Neuroglycopenia ونقص الوعي.

يمكن أن يحدث نقص سكر الدم عند الأشخاص غير المصابين بالداء السكري ويعرف في هذه الحالة بنقص سكر الدم العفوي. وقد وصفت أسباب واستقصاء هذه الحالة في الصفحة 198 .

المظاهر السريرية:

ذكرت الأعراض الشائعة لنقص سكر الدم في (الجدول 10). تتكون أعراض نقص سكر الدم من مجموعتين رئيسيتين هما الأعراض الناجمة عن التفعيل الحاد للجهاز العصبي المستقل، والأعراض الناجمة عن حرمان الدماغ من الغلوكوز (الاعتلال العصبي بنقص السكر). إن أعراض نقص سكر الدم ذاتية التحساس Idiosyncratic وتختلف حسب العمر، وتعتبر القدرة على تمييز بداية هذه الأعراض جانبا هاما من جوانب التثقيف البدئي عند المرضى السكريين المعالجين بالأنسولين. إن تبدلات المزاج مثل الإرهاق الموتر Tense-Tiredness والهيوجية والغضب قد تحدث أيضا ويكون تغير السلوك شائعا عند الأطفال. يكون التدبير بإعطاء السكريات الفموية أو الغلوكوز الوريدي ويعتمد ذلك على مستوى الوعي عند المريض وقدرته على البلع.

الجدول 10: الأعراض الشائعة لنقص سكر الدم.

الأعراض المستقلة:	
• التعرق.	• الجوع.
• الرجفان.	• القلق.
• خفقان القلب.	
أعراض الاعتلال العصبي بنقص السكر:	
• التخليط.	• عدم القدرة على التركيز.
• النعاس.	• عدم التناسق.
• صعوبة الكلام.	
الأعراض غير النوعية:	
• الغثيان.	• الصداع.
• التعب.	

ملاحظة: تحدث اختلافات في الأعراض النوعية للعمر. حيث يكون لدى الأطفال تبدلات سلوكية أما عند الكهول فتكون المظاهر العصبية أكثر وضوحا.

سببيات وإمراض الداء السكري
AETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF DIABETES

على الرغم من أن السببيات الدقيقة للنمطين الرئيسيين للداء السكري غير مؤكدة فإن العوامل البيئية تتفاعل مع الاستعداد الوراثي لتحدد أياً من الأشخاص الذين لديهم أهبة وراثية سوف تتطور لديه المتلازمة السريرية وتوقيت بدايتها. وعلى كل فإن نمط الوراثة والعوامل البيئية يختلفان بين النمط 1 والنمط 2 للداء السكري.

النمط 1 من الداء السكري TYPE 1 DIABETES

A. الوراثيات Genetics:

تفسر العوامل الوراثية حوالي ثلث حالات الاستعداد للإصابة بالنمط 1 من الداء السكري والتي تكون وراثتها جينائية (متعددة الجينات) Polygenic. تبدي أكثر من 20 منطقة مختلفة من المجين Genome البشري ارتباطا ما مع الداء السكري من النمط 1، لكن معظم الاهتمام تركز على منطقة مستضدات الكرية البيضاء البشرية (HLA) ضمن معقد التوافق النسيجي الأعظمي على الذراع القصير للصبغي 6 وقد دعي هذا الموقع باسم IDDM1. يترافق DR3 و/أو DR4 وهما من الأنماط الفردانية لـHLA مع زيادة الاستعداد للإصابة بالنمط 1 من الداء السكري عند القوقازيين. وتكون ألائل DR3 Alleles و DR4 بحالة اختلال توازن ارتباطي Linkage Disequilibrium أي أنها تميل للانتقال معا مع الألائل المجاورة من الجينين HLA-DQA1 وHLA-DQB1، وهذه الأخيرة قد تكون المحددات الرئيسية للاستعداد الوراثي.

إن مستضدات HLA الصنفII (التي ترمزها جينات HLA الصنف II) على سطح الخلايا تقدم مستضدات أجنبية وذاتية للمفاويات T وتلعب دورا رئيسا في بدء الاستجابة المناعية الذاتية. إن بعض أشكال الجين HLA-DQB1 التي تسبب استبدال حمض أميني محدد في السلاسل بيتا لمستضدات الصنف II قد تؤثر على قدرة جزيئات الصنف II على قبول وتقديم المستضدات الذاتية المشتقة من خلايا بيتا في الجزيرات البنكرياسية وبالتالي سوف تحدد فيما إذا كانت الأذية المناعية الذاتية سوف تحدث أم لا. ويبدو أن الأشكال من السلسلة DQβ التي تحمل ثمالة حموض أمينية غير مشحونة (مثل الآلانين أو السيرين أو الفالين) في الموضع 57 تكون محدثة للسكري، في حين يعتبر وجود الأسبارتات واقيا ضد النمط1 من الداء السكري على الأقل عند السكان القوقازيين.

ترتبط منطقة جين الأنسولين على الصبغي 11P (وتدعى أيضا IDDM2) مع الداء السكري النمط 1 أيضاً، حيث قد يعمل الأنسولين أو طلائعه كمستضدات ذاتية للخلية بيتا، أو يمكن أن يتحدد نشاط الخلية بيتا وتعبيرها عن المستضدات الذاتية الأخرى بمستوى إنتاج الأنسولين. تشمل مواقع الاستعداد للداء السكري الأضعف IDDM3 و IDDM4 و IDDM5 وهي تتوضع على الصبغيات 15q و 11q و 6q على الترتيب لكن منتجات هذه الجينات وطرق عملها غير معروفة.

B. العوامل البيئية:

رغم أن الاستعداد الوراثي يعتبر شرطا أساسيا لتطور الداء السكري من النمط 1 فإن معدل التوافق بين التوائم أحادية الزيجوت Monozygotic twins أقل من 40٪ (انظر الجدول 11) وإن العوامل البيئية ذات دور هام في تحريض التعبير السريري للمرض. وقد افترض أن عدم التعرض لعضيات مرضية في مرحلة الطفولة الباكرة يحد من نضج الجهاز المناعي ويزيد الاستعداد للمرض المناعي الذاتي (فرضية النظافة Hygiene Hypothesis).

C. الفيروسات:

تم استخلاص الدليل على أن الخمج الفيروسي قد يسبب بعض أشكال النمط 1 من الداء السكري من دراسات عزل فيها من البنكرياس جزئيات فيروسية يعرف عنها أنها تسبب اعتلالا خلويا أو أذية مناعية ذاتية لخلايا بيتا. وهناك عدة فيروسات متورطة تشمل النكاف وفيروس كوكساكي B4 والفيروسات القهقرية والحصبة الألمانية (في الرحم) والفيروس المضخم للخلايا وفيروس إبشتاين-بار، رغم أن الآليات المفترضة التي تحرض فيها هذه الفيروسات النمط 1 من الداء السكري مختلفة.

D. القوت Diet:

يتوافر دليل مادي يدعم الفرضية القائلة إن العوامل القوتية قد تؤثر على تطور الداء السكري من النمط 1 (على الأقل في حالات معينة). إن ألبومين المصل البقري Bovine Serum Albumin (BSA) الذي يعتبر مكونا رئيسيا لحليب البقر متورط في تحريض النمط الأول من الداء السكري، وقد تبين أن الأطفال الذين أعطوا حليب البقر في مرحلة باكرة من فترة الرضاعة أكثر احتمالا لأن يحدث لديهم الداء السكري من النمط الأول مقارنة مع أولئك الذين تم إرضاعهم والديا. قد يعبر BSA المعي عند الولدان مولدا أضدادا يمكن أن تتفاعل بشكل متصالب مع مكونات الخلية بيتا وتؤذيها وذلك بسبب التنادد الشديد (التماثل) Homology بين BSA والسلسلة بيتا من مستضدات HLA الصنف II وبروتين الصدمة الحرارية Heat-Shock الذي تعبر عنه الخلايا بيتا.

الجدول 11: خطر تطور النمط 1 من الداء السكري عند شخص لديه قريب من الدرجة الأولى مصاب بالنمط 1 من الداء السكري.

القريب المصاب بالنمط 1 من الداء السكري	الخطر الإجمالي ٪
التوأم المتماثل	35
التوأم غير المتماثل	20
الأخ متماثل الـHLA	16
الأخ متخالف الـHLA	3
الأب	9
الأم	3
كلا الوالدين	حتى 30

لقد افترض أن نتروزامينات Nitrosamines مختلفة (توجد في اللحوم المدخنة والمقددة) والقهوة هي عوامل محتملة محدثة للداء السكري، وهناك بروتينات مختلفة في الغذاء (مثل الغلوتين) قد تكون أساسية للتعبير السريري عن النمط 1 من الداء السكري عند الحيوانات المستعدة للإصابة مثل الجرذ BB المؤهب للسكري.

E. الكرب Stress:

قد يؤدي الكرب إلى ترقي تطور النمط 1 من الداء السكري عن طريق تنبيه إفراز الهرمونات المنظمة المضادة وقد يكون عن طريق تعديل النشاط المناعي.

F. العوامل المناعية Immunological Factors:

إن النمط 1 من الداء السكري مرض مناعي ذاتي بطيء متواسط بالخلية T. وقد أعطت الدراسات العائلية دليلا على أن تخرب الخلايا المفرزة للأنسولين في الجزيرات البانكرياسية يستغرق عدة سنوات. إن فرط سكر الدم لا يترافق مع الأعراض الكلاسيكية للداء السكري إلا عندما يتخرب 70–90٪ من خلايا بيتا. ويحتفظ الجهاز المناعي عند البشر والحيوانات المصابين بالنمط 1 من الداء السكري العفوي بقدرته على تمييز وتخريب خلايا بيتا البنكرياسية المزروعة بشكل غير محدد.

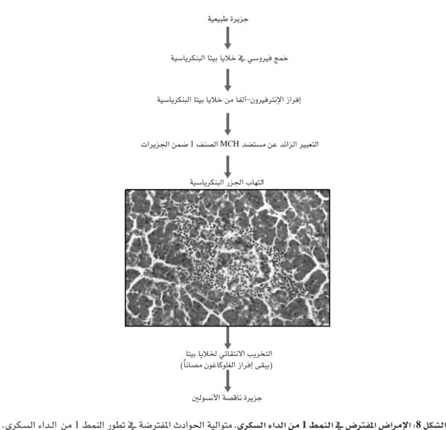
G. المرضيات البنكرياسية Pancreatic Pathology:

تتميز الصورة المرضية في البنكرياس قبل إصابتها بالنمط 1 من الداء السكري بما يلي:

- التهاب الجزر البنكرياسية Insulitis (انظر الشكل 8)، أي ارتشاح الجزيرات بالخلايا وحيدة النواة التي تشمل البلاعم المفعلة واللمفاويات التائية الكابتة والسامة للخلايا والمساعدة والخلايا القاتلة الطبيعية واللمفاويات البائية.
- تتوضع هذه الآفة بشكل لطخي في البداية حيث تشاهد (حتى مرحلة متأخرة جدا) الفصيصات الحاوية على جزيرات مرتشحة بشدة بالقرب من فصيصات غير مصابة.
- تصيب العملية التخريبية خلايا بيتا بشكل نوعي وتبقى الخلايا المفرزة للغلوكاغون والهرمونات الأخرى في الجزيرات سليمة بشكل ثابت.

يمكن تحري أضداد خلايا الجزيرات قبل التطور السريري للنمط 1 من الداء السكري لكن قيمتها التوقعية كواصمة للمرض مختلفة وهي تختفي مع زيادة مدة الداء السكري. إن هذه الأضداد غير مناسبة في الوقت الحاضر للتحري عن الداء السكري أو لأغراض تشخيصية لكن قد يكون لأضداد الغلوتامات دي كاربوكسيلاز (GAD) دور في كشف الداء السكري من النمط الأول ذي البداية المتأخرة عند الأشخاص في منتصف العمر.

يترافق النمط الأول من الداء السكري مع الاضطرابات المناعية الذاتية الأخرى وتشمل داء الدرق والداء الزلاقي وداء أديسون وفقر الدم الوبيل والبهق.



الشكل 8: الإمراض المفترض في النمط 1 من الداء السكري. متوالية الحوادث المفترضة في تطور النمط 1 من الداء السكري. في التهاب الجزر البنكرياسية يشاهد ارتشاح مزمن بالخلايا الالتهابية في الجزيرة البنكرياسية. (MCH = معقد التوافق النسيجي الأعظمي).

النمط 2 من الداء السكري TYPE 2 DIABETES

يحدث النمط 2 من الداء السكري بشكل شائع عند الأشخاص البدينين والمقاومين للأنسولين، لكن هذين العاملين غير كافيين لوحدهما لإحداث الداء السكري إلا إذا ترافقا مع اعتلال وظيفة الخلية بيتا.

A. الوراثيات:

لقد تبين من الدراسات التي أجريت على التوائم أحادية الزيجوت أن العوامل الوراثية أكثر أهمية في تطور النمط 2 مقارنة مع النمط 1 من الداء السكري وأظهرت هذه الدراسات معدلات توافق للإصابة بالنمط 2 من الداء السكري تصل إلى 100٪.

إن غالبية حالات النمط 2 من الداء السكري ذات طبيعة متعددة العوامل Multifactorial مع حدوث تفاعل بين العوامل الوراثية والعوامل البيئية (انظر الجدول 12). إن طبيعة المشاركة الوراثية غير معروفة بشكل كبير لكن من الواضح أن هناك عدة جينات متورطة. وفي هذا النموذج الجيناتي (متعدد الجينات) فإن وراثة التباين في جينات محددة لن تكون كافية لإحداث النمط 2 من الداء السكري مباشرة لكنها تساهم في زيادة (أو إنقاص) الاستعداد للإصابة. وقد تم استقصاء أكثر من 200 جين من جينات الاستعداد المحتملة مثل الأنسولين ومستقبل الأنسولين ونواقل الغلوكوز وسينثاز الغليكوجين لكن لم يكن هناك ترابط ثابت بين الأشكال المختلفة للجينات المرشحة مع النمط 2 من الداء السكري. لقد كشفت أبحاث المجين Genome الواسعة وجود جينات استعداد على الصبغي 1q و 12q و 20q لكن الجينات المستبطنة لم تكشف بعد.

لقد سمحت الوراثيات الجزيئية بالتعرف على أشكال معينة نوعية وقابلة للكشف سريريا من الداء السكري تنجم عن عيوب في جين مفرد (انظر الجدول 1 والجدول 13)، لكن هذه النميطات Subtypes مثل الداء السكري عند الشباب الذي يبدأ في سن الرشد (MODY) غير شائعة وتشكل أقل من 5٪ من كل حالات الداء السكري. إن تحديد السببيات الجزيئية الوراثية يمكن أن يساعد على تحديد الإنذار والمعالجة المثلى وخطر الداء السكري عند الأقارب.

B. العوامل البيئية:

1. نمط الحياة Lifestyle:

دلت الدراسات الوبائية حول الداء السكري النمط 2 على أن زيادة الأكل خاصة المترافق مع السمنة وقلة النشاط يترافق مع تطور هذا النمط من الداء السكري وأظهرت دراسات موجهة أكثر أن الأشخاص متوسطي العمر المصابين بالداء السكري يأكلون أكثر من أشقائهم غير السكريين بشكل واضح كما أنهم أسمن وأقل نشاطا منهم. ورغم أن غالبية الأشخاص متوسطي العمر المصابين بالداء السكري بدينون فإن عددا قليلا فقط من الأشخاص البدينين يصابون بالداء السكري، وعلى الأرجح تعمل السمنة كعامل محدث للسكري (عن طريق زيادة المقاومة لعمل الأنسولين) عند الأشخاص المؤهبين وراثيا لحدوث النمط 2 من الداء السكري.

الجدول 12: خطر تطور النمط 2 من الداء السكري حتى عمر 80 عاماً عند إخوة الشخص المستلفت* Proband المصاب بالنمط 2 من الداء السكري.

العمر عند حدوث النمط 2 من الداء السكري عند المستلفت	خطر حدوث النمط 2 من الداء السكري حسب العمر (٪) عند الإخوة
44-25	53
54-45	37
64-55	38
80-65	31

*المستلفت: أول من يلفت النظر إلى مرض يصيب عدة أفراد.

الجدول 13: عيوب الجين المفرد في وظيفة خلايا بيتا البنكرياسية المسببة للداء السكري عند الشباب الذي يبدأ في سن الرشد (MODY).

الجين	الوراثة	المظاهر السريرية
الغلوكوكيناز (GCK)	جسدية سائدة	10٪ من حالات MODY في المملكة المتحدة، فرط سكر الدم الخفيف منذ الولادة، مستقر ويتم تدبيره بالحمية فقط.
العامل النووي الكبدي 1 ألفا (HNF1α)	جسدية سائدة	65٪ من حالات MODY في المملكة المتحدة. يتظاهر الداء السكري خلال المراهقة، وهو مترق ويحتاج للأدوية الفموية أو الأنسولين.
العامل النووي الكبدي 4 ألفا (HNF4α)	جسدية سائدة	5٪ من حالات MODY في المملكة المتحدة. مشابه لـHNF1α لكن العمر عند التشخيص قد يكون متأخراً.
العامل 1 المعزز للأنسولين (IPF1)	جسدية سائدة	نادر، من غير المعتاد أن يتظاهر قبل عمر 25 عاماً.
العامل النووي الكبدي 1 بيتا (HNF1β)	جسدية سائدة	نادر، حدوث الداء السكري في عمر مبكر، الكيسات الكلوية، البيلة البروتينية، الفشل الكلوي.

2. سوء التغذية داخل الرحم *Malnutrition in Utero*:

أظهر التحليل الاستعادي Retrospective Analysis لوزن الولادة عند الذكور المولودين في إنكلترة في ثلاثينات القرن الماضي أن هناك علاقة عكسية بين الوزن عند الولادة وبعمر السنة وتطور النمط 2 من الداء السكري في مرحلة الكهولة المتأخرة. وقد افترض (لكن لم يثبت بعد) أن سوء التغذية داخل الرحم قد يبرمج تطور خلايا بيتا والوظائف الاستقلابية في مرحلة حرجة بحيث يؤهب لحدوث النمط 2 من الداء السكري في مرحلة لاحقة من العمر. كما اتهم التدخين أثناء الحمل أيضاً.

3. العمر:

يعتبر العمر عامل خطورة هاما لحدوث النمط 2 من الداء السكري. وتحدث أكثر من 70٪ من كل حالات الداء السكري في بريطانيا بعد عمر 50 عاما. إن النمط 2 من الداء السكري مرض متوسطي العمر والكهول بشكل رئيسي ويصيب 10٪ من السكان فوق عمر 65 عاما.

4. الحمل:

ينقص التحسس للأنسولين أثناء الحمل الطبيعي بسبب تأثير هرمونات المشيمة وهذا ما يؤثر على تحمل الغلوكوز. إن الخلايا المفرزة للأنسولين في الجزر البنكرياسية قد تكون غير قادرة على مواجهة هذه الاحتياجات الزائدة عند النساء المؤهبات وراثيا للإصابة بالداء السكري. إن تعبير الداء السكري الحملي Gestational

Diabetes يدل على فرط سكر الدم الحادث لأول مرة خلال الحمل. قد يؤدي تكرار الحمول إلى زيادة احتمال تطور داء سكري غير قابل للعكس خاصة عند النساء البدينات، وإن 80٪ من النساء المصابات بالسكري الحملي يحدث في النهاية لديهن داء سكري سريري دائم يحتاج للمعالجة.

C. إمراض النمط 2 من الداء السكري:

1. مقاومة الأنسولين:

إن زيادة إنتاج الغلوكوز الكبدي والمقاومة لعمل الأنسولين في العضلات أمران ثابتان عند كل مرضى النمط 2 من الداء السكري البدينين وغير البدينين. وقد تكون مقاومة الأنسولين ناجمة عن أي من الأسباب الثلاثة العامة التالية وهي وجود جزيء أنسولين شاذ أو كمية زائدة من الضواد Antagonists الجائلة أو عيوب النسيج المستهدف، ويعتبر السبب الأخير أشيع سبب لمقاومة الأنسولين في النمط 2 من الداء السكري ويبدو أنه شذوذ مسيطر عند الأشخاص المصابين بفرط سكر الدم الأكثر شدة.

إن المظهر المميز للنمط 2 من الداء السكري هو ترافقه غالبا مع اضطرابات طبية أخرى تشمل السمنة وفرط ضغط الدم وفرط شحميات الدم وقد اقترح أن هذه المجموعة من الحالات (والتي تؤهب كلها للداء القلبي الوعائي) هي كينونة خاصة (متلازمة المقاومة للأنسولين أو المتلازمة الاستقلابية) مع كون المقاومة للأنسولين هي العيب الرئيسي (انظر الجدول 14).

2. فشل خلايا بيتا البنكرياسية:

يحدث في النمط 2 من الداء السكري نقص معتدل فقط في الكتلة الإجمالية لنسيج الجزيرات البنكرياسية، وهذا يتوافق مع انخفاض يمكن قياسه في تركيز أنسولين البلازما عندما يربط مع مستوى غلوكوز الدم. وهناك بعض التبدلات المرضية الوصفية للنمط 2 من الداء السكري وأكثر هذه التبدلات ثباتا هي ترسيب المادة النشوانية. ويترافق هذا الأمر مع ضمور النسيج الطبيعي خاصة الخلايا الظهارية للجزيرات البنكرياسية. تتكون المادة النشوانية في الجزيرة من ليفات لا ذوابة تتشكل من عديد ببتيد نشواني جزيري (يدعى أيضا الأميلين Amylin). إن وجود كميات صغيرة من المادة النشوانية في الجزيرة أمر شائع عند المرضى الكهول غير المصابين بالداء السكري، وإن دور المادة النشوانية الجزيرية في إمراض النمط 2 من الداء السكري أمر غير مؤكد. ومن المرجح أن ترسيب المادة النشوانية ليس هو سبب الداء السكري إنما يعكس عملية مرضية يزداد حدوثها في النمط 2 من الداء السكري. ومع ذلك فقد وجد الداء النشواني الأكثر شدة عند المرضى الذين ترقت حالتهم إلى معالجة الإعاضة بالأنسولين مما يقترح أن وظيفة الجزيرة قد تصبح ناقصة نتيجة ترسيب المادة النشوانية.

الجدول 14: بعض مظاهر متلازمة المقاومة للأنسولين (المتلازمة الاستقلابية).

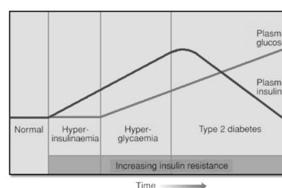
• فرط أنسولين الدم.	• البيلة الألبومينية الزهيدة.
• النمط 2 من الداء السكرى أو تحمل الغلوكوز المضطرب.	• زيادة الفبرينوجين.
• فرط ضغط الدم.	• زيادة مثبط مفعل مولد البلازمين1.
• ارتفاع ثلاثيات الغليسريد وانخفاض كولسترول HDL.	• ارتفاع حمض يوريك المصل.
• السمنة المركزية (الحشوية).	

ملاحظة: تعرف هذه المجموعة من المظاهر أيضا بمتلازمة ريافن Reaven's Syndrome أو المتلازمة X وهى تترافق بقوة مع التصلب العصيدي. ويتظاهر ذلك بداء الأوعية الكبيرة (الإكليلية، المخية، المحيطية) وزيادة نسبة الوفيات.

تنقص أعداد خلايا بيتا بنسبة 20–30٪ في النمط 2 من الداء السكري بينما لا تتغير كتلة الخلايا ألفا ويزداد إفراز الغلوكاغون الذي يساهم في فرط سكر الدم. تميل المقاومة للأنسولين إلى رفع غلوكوز الدم وهذا ينبه إفراز الأنسولين لمنع حدوث ارتفاع سكر الدم (انظر الشكل 9). وعندما يتم تجاوز القدرة الإفرازية العظمى للأنسولين فإن أي زيادة إضافية في مستويات غلوكوز الدم على الريق تسبب انخفاضا في تولد الأنسولين (انظر الشكل 10). تشمل الآليات المحتملة لانهيار معاوضة الخلايا بيتا سمية الغلوكوز Glucotoxicity والفشل في إنتاج الأنسولين داخلي المنشأ والتحويل إلى مسالك شاذة تنتج نواتج عاطلة بيولوجيا مع زوال حبيبات خلايا بيتا المزمن.

إن بعض الناس المصابين بالنمط 2 من الداء السكري (ومعظمهم ليس من الأشخاص زائدي الوزن) لديهم فشل خلايا بيتا متقدم وقت التشخيص، وهؤلاء يحتاجون إلى المعالجة المبكرة بالأنسولين.

الشكل 9: القدرة الإفرازية للأنسولين في النمط 2 من الداء السكري. يلاحظ في القصة الطبيعية لوظيفة الخلايا بيتا في النمط 2 من الداء السكري أن إفراز الأنسولين يزداد في البداية للمعاوضة عن مقاومة الأنسولين لكن ذلك يفشل في النهاية مؤديا لحدوث النمط 2 من الداء السكري. تم إظهار تراكيز أنسولين البلازما على الريق إضافة إلى تركيز غلوكوز البلازما على الريق. يدعى هذا المرتسم باسم (منحنى ستارلينغ للبنكرياس).

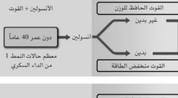


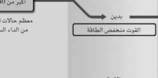
الشكل 10: القصة الطبيعية للنمط 2 من الداء السكري. في المرحلة الباكرة من المرض تكون الاستجابة لمقاومة الأنسولين المترقية هي زيادة إفراز الأنسولين من الخلايا البنكرياسية مما يسبب فرط أنسولين الدم. وفي النهاية تكون خلايا بيتا غير قادرة على المعاوضة بشكل كاف ويرتفع غلوكوز الدم مؤديا إلى فرط سكر الدم. ومع حدوث فشل إضافي في خلايا بيتا (النمط 2 من الداء السكري) يتدهور ضبط سكر الدم وتزداد احتياجات المعالجة.

تدبير الداء السكري
MANAGEMENT OF DIABETES

تتوافر ثلاث طرق لمعالجة المرضى المصابين بالداء السكري وهي القوت (الحمية) Diet لوحده والأدوية الخافضة لسكر الدم الفموية والأنسولين. وإن حوالي 50٪ من الحالات الجديدة من السكري يمكن ضبطها بشكل كاف بالقوت لوحده، وتحتاج 20-30٪ إلى الأدوية الخافضة لسكر الدم الفموية كما تحتاج 20-30٪ إلى الأنسولين. وبغض النظر عن السبب فإن نمط المعالجة المطلوبة يتحدد بتركيز أنسولين البلازما الجائل، وفي الممارسة السريرية يرتبط وزن وعمر المريض بشكل كبير مع أنسولين البلازما ويشيران عادة إلى نمط المعالجة المطلوبة (انظر الشكل 11). ومع ذلك فإن اختيار التدبير بشكل فعال عند مريض ما يتم بواسطة التجربة العلاجية.

يجب عدم الاستخفاف بأهمية تغيير نمط الحياة في تحسين ضبط سكر الدم مثل إجراء التمارين بانتظام ومراقبة القوت الصحي وإنقاص استهلاك الكحول، لكن العديد من الناس خاصة الكهول والأشخاص متوسطي العمر يجدون من الصعوبة أن يستمروا على هذا النظام. كذلك يجب تشجيع المرضى على إيقاف التدخين.







الشكل 11: معالجة الداء السكري طويلة الأمد. إن المعالجة التي يحتاجها أي شخص يمكن تحديدها بعد أخذ العمر والوزن عند التشخيص بالاعتبار.

الأهداف العلاجية THERAPEUTIC GOALS:

إن هدف المعالجة هو الحصول على حالة استقلابية أقرب ما تكون للحالة السوية وكلما كان وزن الجسم أقرب إلى المستوى المثالي وتم إبقاء تركيز غلوكوز الدم أقرب للسوي كانت الصورة الاستقلابية الإجمالية أكثر تحسناً وكان الداء الوعائي واختلاطات السكري النوعية أقل حدوثاً.

إن التدبير المثالي للداء السكري سوف يسمح للمريض أن يعيش حياة سوية تماماً، كما يسمح له أن يبقى دون أعراض بل وبصحة جيدة أيضاً، وأن تكون الحالة الاستقلابية لديه سوية إضافة إلى نجاته من اختلاطات السكري طويلة الأمد. ورغم أن عدداً قليلاً من مرضى الداء السكري يموتون بسبب الاختلاطات الاستقلابية الحادة (الحماض الكيتوني ونقص سكر الدم) فإن المشكلة الرئيسية هي زيادة معدل الوفيات والمراضة الخطيرة التي يتم المعاناة منها نتيجة لاختلاطات الداء السكري طويلة الأمد وإن العوامل التي تترافق مع ذلك مذكورة في (الجدول 15). إن التكلفة الاقتصادية على المجتمع وعلى المريض كبيرة جداً كما يشير (الجدول 16).

الجدول 15: العوامل المترافقة مع زيادة معدل الوفيات والمراضة عند المرضى المصابين بالداء السكري.	
• مدة الداء السكري.	• البيلة البروتينية، البيلة الألبومينية الزهيدة.
• بدء المرض في عمر مبكر.	• السمنة.
• ارتفاع الخضاب الغلوكوزي (HbA1c).	• فرط شحميات الدم.
• ارتفاع ضغط الدم.	

الجدول 16: التكلفة الحالية للداء السكري في المملكة المتحدة.	
• نقص فترة الحياة المتوقعة بنسبة 30٪.	• ازداد معدل بتر الطرف السفلى 25 ضعفاً.
• أشيع سبب للعمى عند المجموعة العمرية 20–65 عاماً.	• ازداد استخدام أسرّة المشافي ستة أضعاف.
• يصل 600 شخص سنوياً في المملكة المتحدة إلى الفشل الكلوي في المرحلة النهائية.	• 4–5٪ من إجمالي ميزانية الخدمة الصحية الوطنية.

التدبير القوتي DIETARY MANAGEMENT

إن التدابير القوتية ضرورية في معالجة كل المرضى المصابين بالداء السكري للوصول إلى الهدف العلاجي العام وهو الاستقلاب الطبيعي. ويبين (الجدول 17) أهداف المعالجة القوتية.

I. أنماط القوت الخاص بالسكري TYPES OF DIABETIC DIET:

يستخدم نمطان رئيسيان من القوت في معالجة الداء السكري وهما الأقوات منخفضة الطاقة الخافضة للوزن والأقوات الحافظة للوزن. إن التأثير المفيد لتخفيض الوزن على معدل الوفيات عند الأشخاص البدينين غير المصابين بالداء السكري معروف جيداً وينطبق ذلك بشكل أوضح على المرضى البدينين المصابين بالداء السكري. إن تدبير الأشخاص البدينين (المصابين بالداء السكري وغير المصابين) بواسطة القوت الفقير بالسكريات النقية refined والغني بالسكريات غير النقية Unrefined مع تحديد المحتوى الإجمالي من الطاقة يؤدي إلى زيادة التحسس للأنسولين. وهذا الأمر يعزز من هبوط غلوكوز الدم عند المريض البدين المصاب بالداء السكري وإن الآلية الدقيقة لهذا التأثير غير مؤكدة. ويؤدي تخفيض وزن الجسم إلى زيادة هذا التأثير ويساعد على ارتفاع تركيز أنسولين البلازما عند العديد من المرضى وبالتالي يمكن تجنب المعالجة الإضافية غالباً.

A. الأقوات منخفضة الطاقة، الخافضة للوزن Low energy, weight-reducing diets:

إن الوصفات القوتية التي تؤدي إلى إنقاص ما يعادل 500 كيلو كالوري يومياً تزود بقوت معقول وتسبب نقصاً في الوزن حوالي 0.5 كغ أسبوعياً. قد يؤدي نقص الوزن السريع إلى تحريض فقد النسيج العضلي في الجسم

ويجب الانتباه عند الكهول إلى تجنب حذف الغذيات الأساسية والفيتامينات والمعادن. إن تحديد المدخول الحراري أمر ضروري عند المريض السكري البدين المعالج بالأنسولين ومعظم الأدوية الفموية وذلك لمحاولة الإقلال من كسب الوزن الذي يمكن أن يتحرض بالمعالجة. وإن إلغاء الوجبات الخفيفة Snacks بين الوجبات الرئيسية عند هؤلاء الأشخاص أمر ضروري غالباً.

B. الأقوات الحافظة للوزن Weight maintenance diets:

إن هذه الأقوات ضرورية عند الأشخاص الذين يكون مشعر كتلة الجسم لديهم طبيعياً (BMI، انظر الجدول 18) ويجب أن تكون هذه الأقوات في الحالة المثالية غنية بالسكريات وفقيرة بالدهن مع الانتباه بشكل خاص إلى نوع الدهن المتناول. فرغم أن المدخول الإجمالي من الطاقة يبقى ثابتاً فإن النسبة المئوية للطاقة الواردة من الغذيات الكبيرة Macronutrients يجب أن يتم تعديلها كما هو مذكور في (الجدول 18).

الجدول 17: أهداف التدبير القوتي.

- التخلص من أعراض فرط سكر الدم.
- إنقاص سكر الدم الإجمالي والتقليل من التموجات.
- إنقاص الوزن عند المرضى البدينين لإنقاص كل من المقاومة للأنسولين وفرط سكر الدم وخلل شحميات الدم.
- تجنب نقص سكر الدم المرافق لاستخدام الأدوية العلاجية (الأنسولين، مجموعة السلفونيل يوريا).
- تجنب زيادة الوزن المرافقة لاستخدام الأدوية العلاجية (الأنسولين، مجموعة السلفونيل يوريا، مجموعة الثيازوليدينديون).
- تجنب الأقوات المكونة للعصيدة Atherogenic أو الأقوات التي يمكن أن تفاقم الاختلاطات السكرية (مثل المدخول البروتيني العالي في اعتلال الكلية).

الجدول 18: نسبة الطاقة المشتقة من السكريات والبروتين والدهن.

	القوت البريطاني المحلي	القوت الخاص بالسكري الموصى به
الطاقة:	يحافظ على BMI يعادل 25 كغ/م^2.	للوصول إلى BMI يعادل 22 كغ/م^2.
السكريات:	45٪.	50-55٪.
الدهن:	40٪.	30-35٪.
الحموض الدهنية المشبعة.	17٪.	أقل من 10٪.
أحادية اللاإشباع.	11٪.	10-15٪.
متعددة اللاإشباع.	6٪.	أقل من 10٪.
البروتين:	12-15٪.	10-15٪.

BMI = مشعر كتلة الجسم [الوزن (كغ) / الطول^2 (م^2)].

C. الأقوات في حالة الداء السكري المعالج بالأنسولين:

إن تناول الوجبات (والوجبات الخفيفة) بشكل منتظم أمر هام في الحفاظ على مدخول يومي ثابت من السكريات وفي الوقاية من حدوث نقص سكر الدم. يمكن التزويد بمعلومات بسيطة عن محتوى الأغذية النسبي من السكريات عندما يكون ذلك مناسباً. لا ينصح حالياً باستخدام نظام تبادل السكريات (حصص 10غ) كطريقة لضبط المدخول من السكريات لأن هذا النظام لا يدخل في حسابه التأثير على سكر الدم ولا محتوى الغذاء من الدهن. ومع ذلك فإن المعرفة الجيدة بمحتوى الأطعمة من السكريات أمر أساسي في التدبير العملي. إن جرعة الأنسولين غير الكافية للوجبة ذات المحتوى العالي من السكريات تؤدي إلى فرط سكر الدم بعد الأكلي Post-Prandial، في حين يؤدي استهلاك السكريات غير الكافي إلى خطر نقص سكر الدم.

ومن الوسائل المفيدة لتنظيم الوجبات نموذج اللوحة (انظر الشكل 12) الذي يشجع على تضمين السكريات كجزء رئيسي من الوجبة إضافة إلى الخضراوات مع الحد من استهلاك الأطعمة الحاوية على البروتين. ويوصى بتناول 5 حصص من الفاكهة والخضراوات يومياً. أما بالنسبة للأطفال والنساء الحوامل والمرضعات فيحتاجون إلى نصيحة اختصاصي التغذية.

II. المدخول اليومي من الطاقة DAILY ENERGY INTAKE:

من المهم عند كل المرضى المصابين بالداء السكري أن يستهلكوا قوتاً يحوي على كمية مناسبة من الطاقة وهذا يؤثر بشكل كبير على ضبط سكر الدم.

الشكل 12: نموذج اللوحة Plate Model المستخدم في تنظيم الوجبة. تقسم اللوحة إلى ثلاثة أقسام، القسم الأصغر (يعادل خُمس المساحة الإجمالية) مخصص للحم أو السمك أو البيض أو الجبن، والباقي يقسم إلى قسمين متساويين تقريباً بين الطعام الرئيسي (الرز، المعكرونة، البطاطا، الخبز ..الخ) والخضراوات أو الفواكه.

إن احتياجات الطاقة اليومية عند المريض تشمل الأخذ بالاعتبار عوامل مثل العمر والجنس والوزن الفعلي مقارنة مع الوزن المرغوب والنشاط والمهنة. ورغم أن القصة القوتية مفيدة في معرفة نموذج الأكل الاعتيادي عند الشخص وتقييم أنماط الأطعمة التي تستهلك بشكل منتظم فإنه ليس من الضروري عند كل المرضى أن نحسب كمية الطاقة الموجودة في قوتهم بشكل رسمي. وتوجد صيغ لتقدير مصروف الطاقة الإجمالي وهذه المعلومة قد تكون ذات أهمية عندما نصف للمريض البدين قوتاً معقولاً.

ومن المقاربات الناجحة ملاءمة التغييرات القوتية المناسبة مع المريض بحيث تؤدي إلى إنقاص 500 كيلو كالوري يومياً ومثل هذا القوت المنقص للوزن قد يكون أقل صرامة مما كان يتوقعه المريض.

إن النسبة التقريبية للطاقة المشتقة من السكريات والبروتين والدهن في القوت البريطاني المحلي مبينة في (الجدول 18). وإن المدخول من الدهون مرتفع عادة وتشكل الدهون المشبعة نسبة كبيرة منه وهي تعتبر مكونة للعصيدة، ويوصى عند المريض المصاب بالداء السكري أن تكون النسبة المئوية للكالوري المشتقة من السكريات مرتفعة وأن تكون تلك المشتقة من الدهون منخفضة. ومن المهم أن نشرح للمريض أن القوت الخاص بالسكري هو قوت صحي بشكل رئيسي ويوصى به لكل الناس بصورة عامة.

III. السكريات وعديدات السكاريد غير النشاء (الألياف القوتية):

CARBOHYDRATE AND NON-STARCH POLYSACCHARIDE (DIETARY FIBRE):

إن القوت المناسب للأشخاص المصابين بالداء السكري هو القوت الذي يكون فيه 50٪ من المدخول الحراري مشتقاً من السكريات وتكون كميات هامة من هذه السكريات على شكل عديدات سكاريد غير النشاء (NSP) Non-Starch Polysaccharide كألياف قوتية. ويمكن تقسيم هذه الألياف إلى نمطين هما الألياف الذوابة Soluble والألياف غير الذوابة Insoluble يمكن أن يؤدي استهلاك 15غ من الألياف الذوابة (توجد في الفاصولياء والفول والبازلاء والبزر الأبيض والشوفان والفواكه والخضراوات) إلى تخفيض بنسبة 10٪ في غلوكوز الدم على الريق والخضاب الغلوكوزي وكولسترول LDL ولكن الاستمرار على هذا الأمر فترة غير محدودة يحتاج إلى مستوى عالٍ من التحفيز، كما أنه من الصعب إنجاز ذلك إذا كان المدخول اليومي أقل من 1500 كيلو كالوري. إن اشتمال القوت على عديدات السكاريد غير النشاء اللاذوابة (توجد في الخبز الكامل وحبوب الإفطار) يساعد على الشبع وقد يفيد في ضبط الوزن لكن التأثير على خفض غلوكوز الدم قليل. إن التأثير الأكثر فائدة للقوت الغني بالسكريات هو تسهيل المحافظة على قوت منخفض الدهون أقل تكويناً للعصيدة.

ينصح كجزء من دليل الطعام الصحي بتحديد استهلاك أحاديات وثنائيات السكاريد (الفركتوز والسكروز والغلوكوز). وإن الأطعمة التي تحوي كمية كبيرة من السكروز غنية غالباً بالدهن ويجب أن يكون استهلاكها محدوداً. كما يجب استخدام المشروبات الخالية من السكر وتجنب عصائر الفواكه غير المحلاة مع تقييد تناول الحلويات والبودنغ (نوع من الحلوى) والبسكويت والكعك.

لقد تم اقتراح تصنيف الأغذية حسب تأثيرها الحاد على تركيز غلوكوز الدم (المشعر الغلوكوزي Glycaemic Index) وذلك كوسيلة لتحديد الأغذية السكرية المثالية للمرضى المصابين بالداء السكري لكن هذا النظام لا يستخدم على نطاق واسع.

IV. الدهن FAT:

بما أن الداء السكري عامل خطورة لداء الأوعية الكبيرة لذلك يجب تحديد المدخول من الدهون إلى 30-35٪ من الطاقة ويجب أن يكون أقل من 10٪ من هذه الدهون على شكل دهن مشبع وأقل من 10٪ على شكل دهن متعدد اللاإشباع و 10-15٪ دهن وحيد اللاإشباع. ويترافق هذا الأخير مع تحسن صورة شحميات البلازما (نقص الكولسترول الإجمالي وكولسترول LDL دون انخفاض كولسترول HDL) في النمط 2 من الداء السكري. إن استخدام الزيوت وحيدة اللاإشباع (مثل زيت الزيتون) في القوت مفيد أيضاً. يساعد فقد الوزن عند المرضى البدينين المصابين بالنمط 2 من الداء السكري في إنقاص شحميات البلازما بشكل كبير لكن العديد من المرضى يجدون أن إنقاص المدخول من الدهن أمر من الصعب جداً إنجازه.

V. الكحول: ALCOHOL

يجب بصورة عامة إعطاء الأشخاص المصابين بالداء السكري نفس التحذيرات المتعلقة بمدخول الكحول التي تعطى لعامة الناس، **ولكن لا بد من أخذ الأمور التالية بالحسبان:**

- محتوى الطاقة والسكريات في المشروبات الكحولية.
- تثبيط استحداث السكر بواسطة الكحول وهذا يقوي التأثير الخافض للسكر لأدوية السلفونيل يوريا والأنسولين.
- تشابه مظاهر السُكْر Inebriation ومظاهر نقص سكر الدم وهذا قد يؤدي إلى الالتباس عند المراقبين.
- ميل الكحول لأن يؤهب لحدوث الحماض اللبني عند المرضى الذين يتناولون الميتفورمين Metformin.
- حقيقة أن الكحول قد يحدث ارتكاساً من نمط الديسلفيرام Disulfiram Type عند بعض المرضى الذين يتناولون الكلوربروباميد Chlorpropamide.

يجب تشجيع الامتناع عن الكحول في حال وجود السمنة أو فرط ضغط الدم أو فرط ثلاثيات الغليسريد في الدم.

VI. الملح SALT:

يجب على المرضى المصابين بالداء السكري اتباع النصيحة التي تعطى لعامة الناس وهي إنقاص مدخول الصوديوم بحيث لا يتجاوز 6 غ/اليوم. ومن المهم إجراء تحديد أكثر لمدخول الصوديوم (أقل من 3غ/ اليوم) عند تدبير المرضى السكريين المصابين بفرط ضغط الدم.

VII. أطعمة ومحليّات السكريين DIABETIC FOODS AND SWEETENERS:

إن المشروبات الخالية من السكر وقليلة الكالوري مفيدة عند المرضى المصابين بالداء السكري، وتحتوي هذه المشروبات عادة على محلّيات غير غذائية. تحوي العديد من أطعمة السكريين Diabetic Foods على السوربيتول أو الفركتوز وهي ذات محتوى عال من الطاقة نسبياً وقد تكون غالية كما يمكن أن يكون لها تأثيرات جانبية هضمية، وهذه الأطعمة لا يوصى بها كجزء من القوت الخاص بالسكري.

إن المحلّيات غير الغذائية مثل السكرين والأسبارتام والسكرامات والأسيسولفام K هي الأشيع استخداماً وتؤمن طريقة لإنقاص مدخول الطاقة دون فقدان استساغة الطعام.

الأدوية الخافضة لسكر الدم الفموية ORAL HYPOGLYCAEMIC DRUGS

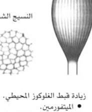
هناك أدوية متنوعة فعالة في إنقاص فرط سكر الدم عند المرضى المصابين بالنمط 2 من الداء السكري (انظر الشكل 13). ورغم أن آليات تأثير هذه الأدوية مختلفة فإن معظمها يعتمد على تأمين الأنسولين داخلي المنشأ وهي لذلك ليس لها أي تأثير خافض لسكر الدم عند المرضى المصابين بالنمط 1 من الداء السكري. كانت مجموعة السلفونيل يوريا والبيغوانيد أساس المعالجة لسنوات عديدة لكن يتوافر حالياً أدوية جديدة مثل الأدوية المعززة للأنسولين وهي مجموعة الثيازوليدينديون Thiazolidinediones ومثبطات ألفا-غلوكوزيداز التي تؤخر هضم السكريات وامتصاص الغلوكوز ومنظمات الغلوكوز الأكلي Prandial Glucose Regulators التي تنبه إفراز الأنسولين داخلي المنشأ. إن التقيد بالدواء الموصوف هو الأفضل عندما تستخدم أدوية قليلة ومن المفضل أن يكون بجرعة واحدة يومياً. تمت المقارنة بين تأثيرات هذه الأدوية في (الجدول 19).

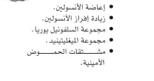
الكبد

إنقاص نتاج الغلوكوز.
- الميتفورمين.
- مجموعة الثيازوليديديون.

الأمعاء

تأخير امتصاص الغلوكوز.
- مثبطات α- غلوكوزيداز.





الشكل 13: الطرق الرئيسية ومواقع تأثير المعالجات الدوائية للنمط 2 من الداء السكري.

الجدول 19: تأثيرات الأدوية الخافضة لسكر الدم المستخدمة في علاج النمط 2 من الداء السكري.

	الأنسولين	مجموعة السلفونيل يوريا	الميتفورمين	الأكاربوز	مجموعة الثيازوليديديون	مجموعة الميغليتينيد ومشتقات الحموض الأمينية
ينقص سكر الدم القاعدي	نعم	نعم	نعم	خفيف	نعم	؟
ينقص سكر الدم بعد الأكل	نعم	نعم	نعم	نعم	نعم	نعم
يرفع أنسولين البلازما	نعم	نعم	لا	لا	لا	نعم
يزيد وزن الجسم	نعم	نعم	لا	لا	نعم	نعم
يحسن بروفيل الشحميات	نعم	لا	خفيف	خفيف	مختلف	؟
خطر نقص سكر الدم	نعم	نعم	لا	لا	لا	نعم
التحمل	جيد	جيد	متوسط	متوسط	جيد	جيد

I. مجموعة السلفونيل يوريا SULPHONYLUREAS:

A. آلية التأثير:

إن التأثير الرئيسي لمركبات السلفونيل يوريا متواسط عبر تنبيه تحرير الأنسولين من خلية بيتا البنكرياسية (مدرّات إفراز الأنسولين Insulin Secretagogues)، لكن لها أيضاً تأثيرات خارج البنكرياس خاصة في إنقاص تحرير الغلوكوز من الكبد.

B. استطبابات الاستخدام:

تفيد مجموعة السلفونيل يوريا في معالجة المرضى غير البدينين المصابين بالنمط 2 من الداء السكري الذين يفشلون في الاستجابة للوسائل القوتية لوحدها. ورغم أن مجموعة السلفونيل يوريا سوف تخفض تركيز غلوكوز الدم عند المرضى البدينين المصابين بالنمط 2 من الداء السكري فإن مثل هؤلاء المرضى يجب أن يعالجوا طاقياً Energetically في المرحلة الأولى عن طريق الوسائل القوتية لوحدها حيث أن المعالجة بمركبات السلفونيل يوريا غالباً ما تترافق مع زيادة الوزن التي تزيد المقاومة للأنسولين وتفاقم في النهاية العجز الكلي. وهذا يؤدي إلى فشل الاستجابة للأدوية الثانوية وترقي الحالة إلى المعالجة بالأنسولين. إن الاختلافات الرئيسية بين مركبات مجموعة السلفونيل يوريا يكمن في فعاليتها ومدة تأثيرها وكلفتها.

يعتبر التولبوتاميد Tolbutamide أخف أدوية الجيل الأول من مركبات السلفونيل يوريا، وهو جيد التحمل جداً ونادراً ما يسبب تفاعلات سمية وفترة تأثيره قصيرة نسبياً. يعطى التولبوتاميد عادة كل 8 أو 12 ساعة وهو دواء مفيد عند الكهول الذين يكون خطر وعواقب نقص سكر الدم المحرض لديهم كبيراً. يبلغ نصف العمر الحيوي للكلوربروباميد Chlorpropamide حوالي 36 ساعة ويعطى مرة واحدة يومياً، لكنه قد يسبب نقص سكر دم مديد وشديد. ونادراً ما يستخدم حالياً.

أما بالنسبة للجيل الثاني من مركبات السلفونيل يوريا فإن الغليكلازيد Gliclazide والغليبيزيد Glibizide يسببان تأثيرات جانبية قليلة ولكن يميل الغليبنكلاميد Glibenclamide لإحداث نقص سكر دم شديد لذلك يجب تجنب استخدامه عند الكهول. إن المستحضرات الجديدة مديدة التأثير مثل الغليميبيريد Glimepiride والشكل بطيء التحرر Modified-Release من الغليكلازيد يمكن إعطاؤها مرة واحدة يومياً دون زيادة واضحة في خطر حدوث نقص سكر الدم. تكون الاستجابة للجرعة في كل مركبات السلفونيل يوريا أكثر فعالية في الجرعة المنخفضة، وإن زيادة الجرعة إلى مستوياتها العظمى لا يؤدي إلا إلى فائدة قليلة في التأثير الخافض لسكر الدم. يمكن للعديد من الأدوية أن تقوي التأثير الخافض لسكر الدم لمركبات السلفونيل يوريا مثل الساليسيلات والفنيل بوتازون والأدوية المضادة للفطور وذلك عن طريق زحلها من أماكن ارتباطها مع بروتين البلازما.

إن الأشخاص المصابين بالنمط 2 من الداء السكري الذين يفشلون في الاستجابة للمعالجة البدئية يعتبرون مصابين (بفشل المعالجة الأولي)، ويعتمد حدوث فشل المعالجة الأولي بشكل رئيسي على معايير الانتقاء البدئية وعلى مطاوعة المريض مع القوت. إن المرضى الذين لديهم (فشل ثانوي) (أي بعد فترة من ضبط سكر الدم بشكل مقبول) ليسوا مجموعة متجانسة وهي تشمل بعض المصابين بالداء السكري من النمط 1 متأخر البداية الذين يطورون عوزاً مطلقاً في الأنسولين، كذلك تشمل بعض المرضى المصابين بالداء السكري الذين لديهم عوز بالأنسولين وتظاهروا بالنمط 2 من الداء السكري، وهناك مرضى آخرون لديهم مستويات هامة من أنسولين البلازما الجائل وهم بدينون عادة ويفشلون في إنقاص وزنهم أثناء تناولهم الافتراضي للقوت منخفض الطاقة. إن عدم الالتزام بالقوت الموصى به هو أشيع سبب لفشل المعالجة الثانوي. ومع المتابعة المستمرة فإن الفشل الثانوي يحدث عند 3-10٪ من المرضى كل عام.

II. مجموعة البيغوانيد BIGUANIDES:

إن الميتفورمين Metformin هو البيغوانيد الوحيد المتوافر. تم إظهار فائدة الميتفورمين على المدى الطويل في دراسة السكري الاستباقية التي أجريت في المملكة المتحدة (UKPDS) لكنه أقل استخداماً من مركبات السلفونيل يوريا بسبب الحدوث العالي للتأثيرات الجانبية خاصة الأعراض المعدية المعوية.

A. آلية التأثير:

لم تحدد بعد الآلية الدقيقة لتأثير الميتفورمين. وليس له تأثير خافض لسكر الدم عند الأشخاص غير المصابين بالداء السكري. أما في حالة الداء السكري فهو يزيد التحسس للأنسولين وقبط الغلوكوز المحيطي وهناك بعض الأدلة على أنه يضعف امتصاص الغلوكوز من الأمعاء ويثبط استحداث السكر الكبدي. ورغم أن إفراز بعض الأنسولين داخلي المنشأ أمر ضروري لحدوث تأثير الميتفورمين الخافض لسكر الدم فإنه لا يزيد إفراز الأنسولين ولا يسبب نقص سكر الدم.

B. استطبابات الاستخدام:

لا يترافق إعطاء الميتفورمين مع زيادة وزن الجسم ولذلك فهو مفضل عند المريض البدين. إضافة لذلك فإن تأثير الميتفورمين الخافض لسكر الدم تآزري مع تأثير أدوية السلفونيل يوريا وبالتالي يمكن المشاركة بين الدواءين عندما يثبت أن أياً منهما لوحده غير كاف. يعطى الميتفورمين مع الطعام كل 8-12 ساعة وتكون جرعة البدء المعتادة 500 ملغ كل 12 ساعة وتزاد تدريجياً حسب الحاجة حتى جرعة عظمى تصل إلى 1 غ كل 8 ساعات. يعتبر استخدام الميتفورمين مضاد استطباب عند المرضى المصابين باعتلال الوظيفة الكلوية أو الكبدية كذلك عند المرضى الذين يتناولون كمية كبيرة من الكحول بسبب زيادة خطر حدوث الحماض اللبني عندهم بشكل كبير. يجب إيقاف الدواء بشكل مؤقت على الأقل إذا حدث لدى المريض حالة طبية خطيرة أخرى خاصة تلك التي تسبب صدمة شديدة أو نقص تأكسج الدم ويجب في هذه الحالة استبداله بالعلاج بالأنسولين.

III. مثبطات ألفا-غلوكوزيداز ALPHA-GLUCOSIDASE INHIBITORS:

تؤخر مثبطات ألفا-غلوكوزيداز امتصاص السكريات من الأمعاء عن طريق التثبيط الانتقائي لإنزيمات الداي سكاريداز. يتوافر من هذه المجموعة كل من الأكاربوز Acarbose والميغليتول Miglitol وهما يؤخذان مع كل وجبة. إن كلا الدواءين يخفضان سكر الدم بعد الأكل ويحسنان بشكل بسيط ضبط سكر الدم عموماً، ويمكن إشراكهما مع السلفونيل يوريا. إن التأثيرات الجانبية الرئيسية هي التطبل وانتفاخ البطن والإسهال.

IV. مجموعة الثيازوليدنيديون THIAZOLIDINEDIONES:

إن هذه الأدوية الجديدة (تدعى أيضاً أدوية TZD أو شادات PPARγ أو الغليتازونات) تربط وتفعّل Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ وهو مستقبل نووي ينظم عملية التعبير عن عدة جينات مسؤولة عن الاستقلاب ويعمل عن طريق تعزيز أعمال الأنسولين داخلي المنشأ. إن التحسس للأنسولين (بشكل رئيسي في النسيج الشحمي) لا يتحسن إلا عند المرضى الذين لديهم مقاومة للأنسولين ولا يزداد تركيز أنسولين البلازما، أما نقص سكر الدم فلا يعتبر مشكلة. يجب وصف الروسيغليتازون Rosiglitazone أو البيوغليتازون Pioglitazone مع السلفونيل يوريا أو الميتفورمين، وإن تأثيراتهما الجانبية قليلة رغم أنهما يحرضان زيادة الوزن واحتباس السوائل ويعتبران مضادا استطباب عند المرضى المصابين بقصور القلب.

V. مجموعة الميغليتينيد ومشتقات الحموض الأمينية:

MEGLITINIDES AND AMINO ACID DERIVATIVES:

إن هذه الأدوية منظمات فموية للغلوكوز الأكلي. ينبه الريباغلينيد Repaglinide إفراز الأنسولين داخلي المنشأ بشكل مباشر وهو يؤخذ قبل الطعام مباشرة، ويعتبر أقل إحداثاً لنقص سكر الدم من مركبات السلفونيل يوريا. أما الناتيغلينيد Nateglinide فله طريقة عمل مشابهة وهو ينشط الطور الأول من إفراز الأنسولين ويوصف مع الميتفورمين.

VI. المعالجة المشتركة بالأدوية الخافضة لسكر الدم الفموية والأنسولين:

COMBINED ORAL HYPOGLYCAEMIC THERAPY AND INSULIN:

إن المرضى بالداء السكري الذين يحتاجون لزيادة جرعات السلفونيل يوريا أو البيغوانيد سواء كل لوحده أو بالمشاركة مع بعضهما أو مع الثيازوليدينديون يمكن إعطاؤهم جرعة وحيدة من الأنسولين متوسط التأثير (الإيزوفان Isophane عادة) عند النوم وهذا قد يحسن ضبط السكر ويؤخر تطور قصور خلايا بيتا البنكرياسية الصريح، إن الأنسولين خارجي المنشأ يثبط نتاج الغلوكوز الكبدي أثناء الليل ويخفض سكر الدم على الريق. لا تفيد هذه المعالجة عند المرضى السكريين الذين ليس لديهم إفراز متبق من الأنسولين داخلي المنشأ أي أولئك الذين يكون الببتيد-C عندهم سلبياً. لقد تبين أن إشراك أنسولين الإيزوفان عند النوم مع الميتفورمين هو النظام العلاجي الأقل احتمالاً أن يحرض زيادة الوزن. وبالنسبة للمرضى الذين يقتربون من الفشل الثانوي للدواء الفموي فإن هذه الطريقة تشكل مدخلاً بسيطاً وفعالاً للمعالجة الذاتية Self-Treatment بالأنسولين مع خطر قليل لحدوث نقص سكر الدم.

الأنسولين INSULIN

I. التصنيع وتركيب المستحضرات MANUFACTURE AND FORMULATION:

اكتشف الأنسولين عام 1921 وأدى إلى انقلاب جذري في تدبير النمط 1 من الداء السكري الذي كان حتى ذلك الوقت مرضاً مميتاً. وكان يتم الحصول على الأنسولين حتى الثمانينات من القرن الماضي عن طريق استخلاصه من بنكرياس الأبقار والخنازير ثم تنقيته (الأنسولين البقري والأنسولين الخنزيري). وما زال بعض الناس حتى اليوم يستخدمون الأنسولينات الحيوانية. إن استخدام تكنولوجيا الـDNA المأشوب Recombinant قد مكّن من إنتاج الأنسولين البشري على نطاق واسع، وتم حديثاً استخدام طرق هندسة البروتين و rDNA، التي تبدّل توالي الحموض الأمينية للأنسولين لإنتاج المضاهئات الموحودية للأنسولين Monomeric Analogues of Insulin التي تكون أسرع امتصاصاً من مكان الحقن (مثال الأنسولين ليسبرو Lispro أو أسبارت Aspart).

إن الأنسولين غير المعدل قصير التأثير (الأنسولين الذواب Soluble أو الأنسولين النظامي Regular) محلول صاف ويمكن إطالة مدة تأثيره بإضافة البروتامين والزنك بدرجة PH معتدلة (أنسولين الإيزوفان Isophane أو أنسولين NPH) أو بزيادة أيونات الزنك (الأنسولين لينت Lente)، وإن هذه الأنسولينات المعدّلة (المدخرة Depot) مستحضرات عكرة. تتوافر مستحضرات مسبقة المزج Pre-Mixed حاوية على الأنسولين قصير التأثير وأنسولين الإيزوفان بنسب مختلفة. تم إظهار الخصائص الزمنية للأنسولينات في (الجدول 20).

لقد تم في العديد من الأقطار مَعْيَرة Standardised تراكيز الأنسولين في المستحضرات المتوافرة بحيث تكون 100 وحدة/مل.

II. إعطاء الأنسولين INSULIN DELIVERY:

يحقن الأنسولين تحت الجلد في جدار البطن الأمامي وأعلى الذراعين والقسم الخارجي من الفخذين والإليتين (انظر الجدول 21). إن حقن الأنسولين عرضياً ضمن العضلة غالباً ما يحدث عند الأطفال والبالغين النحيفين. قد يتأثر معدل امتصاص الأنسولين بعوامل عديدة عدا نوع مستحضر الأنسولين وتشمل مكان وعمق الحقن وحجم الكمية المحقونة وحرارة الجلد (السخونة) والتدليك الموضعي والجهد.

يتأخر امتصاص الأنسولين من مناطق الضخامة الشحمية Lipohypertrophy في أماكن الحقن (انظر الصفحة12) التي تنجم عن التأثير الاغتذائي الموضعي للأنسولين، لذلك يجب تجنب الحقن المتكرر في نفس المكان. يحتفظ بالطرق الأخرى للإعطاء (الطريق الوريدي وداخل الصفاق) للحالات الخاصة.

الجدول 20: مدة عمل مستحضرات الأنسولين (بالساعات).

الأنسولين	البداية	الذروة	المدة
سريع التأثير (مضاهئ الأنسولين)	أقل من 0.5	2.5-0.5	4.5-3
قصير التأثير (الذواب، النظامي)	1-0.5	4-1	8-4
متوسط التأثير (الإيزوفان-لينت)	3-1	8-3	14-7
طويل التأثير (الألترالينت البقري)	4-2	12-6	30-12
طويل التأثير (مضاهئ الأنسولين-غلارجين)	2-1	لا يوجد	24

الجدول 21: تقنية حقن الأنسولين.

- توضع الإبرة بزاوية قائمة على الجلد.
- يتم الحقن تحت الجلد (وليس عضلياً) (عمق الحقن، حجم الإبرة).
- أدوات الحقن – المحقنة الزجاجية (تحتاج لإعادة التعقيم)، المحقنة البلاستيكية (تستخدم مرة واحدة)، أداة القلم، مضخة التسريب.

يعطى الأنسولين باستخدام محقنة بلاستيكية تستخدم مرة واحدة لها إبرة ناعمة (يمكن إعادة استخدامها عدة مرات) وهي مفضلة على المحقنة الزجاجية التقليدية والإبرة المعدنية اللتين تحتاجان لإعادة التعقيم. إن المحاقن الأقلام Pen Injectors التي تحوي الأنسولين بشكل خرطوشة Cartridge شائعة وملائمة وتتوافر أيضاً على شكل أقلام مسبقة التعبئة Pre-Loaded تستخدم مرة واحدة. وهذه المحاقن لا تؤدي بالضرورة لزيادة ضبط سكر الدم لكنها قد تحسن المطاوعة.

إن أنظمة العروة المفتوحة Open-Loop Systems هي مضخات محمولة تعمل على البطارية وتزود بالأنسولين بشكل مستمر عن طريق التسريب الوريدي أو تحت الجلد ويتم تحرير الأنسولين بمعدلات متنوعة دون الرجوع إلى تركيز غلوكوز الدم. وفي الممارسة فإن العروة تغلق عن طريق قيام المريض بتقييمات لغلوكوز الدم، وإن استخدام هذه الأدوات يحتاج إلى درجة عالية من التحفيز عند المريض، إن هذه الأنظمة عرضة لحدوث فشل المضخة وبالتالي قد يحدث عند المرضى الحماض الكيتوني بشكل سريع. يمكن لهذه الأنظمة التي تتطور باستمرار أن تنجز ضبطاً ممتازاً لغلوكوز الدم لكن سوف لن يتم اختيارها للاستخدام العلاجي بشكل واسع حتى تصبح أقل غلاءً ويدمج فيها حاسَّة Sensor مصغرة للغلوكوز.

يجب أن يحقن الأنسولين قصير التأثير قبل 30 دقيقة من الوجبة على الأقل للسماح بوقت كاف لحدوث الامتصاص، ويجد العديد من المرضى هذا الأمر مزعجاً ويتجاهلون هذا المطلب. لكن مضاهئات الأنسولين سريعة التأثير تمتص بسرعة ويمكن إعطاؤها قبل الطعام مباشرة أو حتى بعد الوجبات وتتوافق ذروة تأثيرها بشكل أكبر مع ارتفاع غلوكوز الدم بعد الأكلي (انظر الجدول 20).

حالما يتم امتصاص الأنسولين إلى المجرى الدموي فإن نصف عمره يكون عدة دقائق حيث يتم تصفيته بشكل رئيسي في الكبد والكليتين أيضاً. ترتفع تراكيز أنسولين البلازما عند المرضى المصابين بمرض كبدي أو فشل كلوي. وتتأثر سرعة التصفية أيضاً بالارتباط مع أضداد الأنسولين (تترافق مع استخدام الأنسولينات الحيوانية).

III. أنظمة المعالجة بالأنسولين INSULIN REGIMENS:

تستخدم أنظمة أنسولين مختلفة في معالجة الداء السكري، وإن اختيار نظام المعالجة يعتمد على درجة ضبط سكر الدم المرغوبة ونمط حياة المريض وقدرته على ضبط جرعة الأنسولين. يحتاج معظم الناس إلى جرعتين أو أكثر من حقن الأنسولين يومياً ونادراً ما يؤدي الحقن مرة واحدة يومياً إلى ضبط مقبول لسكر الدم وعادة ما يحتفظ به لبعض المرضى الكهول أو لأولئك الذين ما زالوا يحتفظون بإفراز هام من الأنسولين داخلي المنشأ ولديهم متطلبات منخفضة من الأنسولين.

إن أبسط وأشيع نظام مستخدم للمعالجة بالأنسولين هو إعطاء جرعتين يومياً من الأنسولين قصير التأثير والأنسولين متوسط التأثير (عادة الأنسولين الذواب وأنسولين الإيزوفان) حيث يعطيان معاً قبل الإفطار وتعطى الجرعة الثانية قبل وجبة المساء. إن الاحتياجات الفردية تختلف بشكل معتبر لكن يعطى عادة ثلثا الحاجة اليومية

الإجمالية من الأنسولين في الصباح بحيث تكون نسبة الأنسولين قصير التأثير إلى الأنسولين متوسط التأثير هي 2:1، أما الثلث المتبقي من الحاجة اليومية فيعطى في المساء، ويتم تعديل الجرعات بناء على مراقبة غلوكوز الدم.

تتوافر مستحضرات عديدة مسبقة المزج Pre-mixed تحتوي نسباً مختلفة من الأنسولين الذواب وأنسولين الإيزوفان (مثال 30: 70 أو 50:50).

ولهذه المستحضرات أهمية كبيرة عند المرضى الذين يجدون صعوبة في مزج الأنسولينات لكنها مستحضرات ثابتة حيث لا يمكن تعديل أي من مكوناتها بشكل مستقل.

إن أنظمة الحقن المتعدد شائعة حيث يؤخذ الأنسولين قصير التأثير قبل كل وجبة ويحقن الأنسولين متوسط التأثير عند النوم (نظام البلعة – القاعدي Basal-Bolus Regimen). وإن هذا النمط من أنظمة المعالجة يسمح بحرية أكبر في تحديد وقت الوجبات وله أهمية عند الأشخاص الذين تختلف فعالياتهم من يوم لآخر، لكن قد يكون من الضروري تناول الوجبات الخفيفة (السناك Snack) بين الوجبات للوقاية من نقص سكر الدم، وقد حسّن استخدام المحاقن الأقلام من قبول أنظمة الحقن المتعدد. يظهر (الشكل 14) نماذج (الزمن – التأثير) لأنظمة المعالجة بالأنسولين المختلفة مقارنة مع النمط الإفرازي للأنسولين في الحالة السوية (عند الشخص غير المصاب بالداء السكري). قد تستخدم مضاهئات الأنسولين سريعة التأثير قبل الوجبات وهي مفيدة خاصة إذا كانت وجبة المساء متأخرة، حيث لا تسبب هذه الأنسولينات فرط أنسولين الدم الليلي، لكن الفاصل الزمني الطويل بين الوجبات يسمح لغلوكوز الدم بالارتفاع وقد يحتاج ذلك إلى حقن إضافي لأنسولين الإيزوفان قبل الإفطار.

يشكل تدبير الأطفال والمراهقين مشاكل خاصة ويجب أن يوجه إلى عيادات متخصصة.

ذكرت اختلاطات المعالجة بالأنسولين في (الجدول 22) وأهم هذه الاختلاطات نقص سكر الدم.

IV. تثقيف المرضى حول الأنسولين EDUCATING PATIENTS ABOUT INSULIN:

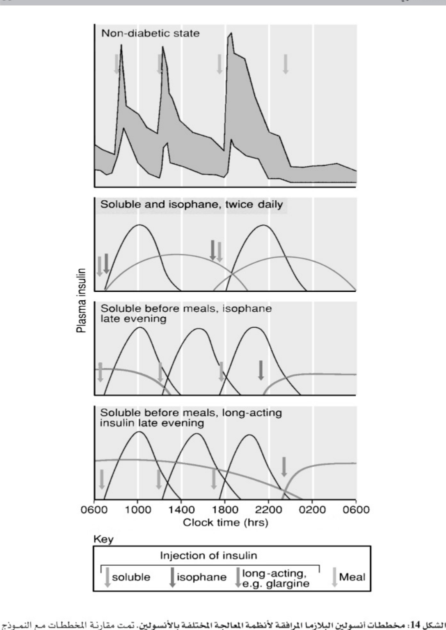
من الضروري أن يتعلم الأشخاص المصابون بالداء السكري كيف يتعاملون مع كل جوانب تدبير الداء السكري لديهم بالسرعة الممكنة، ويمكن أن يتم هذا الأمر في العيادات الخارجية، لكن المرضى الذين يحتاجون للأنسولين يجب أن تتم رؤيتهم يومياً في البداية وإن كان هذا الموضوع صعباً فقد يكون القبول في المشفى ضرورياً.

إن كل شخص مصاب بالنمط 1 من الداء السكري وقادر على التعلم يجب أن يتم تعليمه كيف يجري تقييمات لغلوكوز الدم الشعري واختبار الكيتونات البولية وكيف يحتفظ بسجل للنتائج ويفهم دلالاتها.



الجدول 22: التأثيرات الجانبية للمعالجة بالأنسولين.

• نقص سكر الدم.	• أضداد الأنسولين (الأنسولينات الحيوانية).
• زيادة الوزن.	• الأرجية الموضعية (نادراً).
• الوذمة المحيطية (تسبب المعالجة بالأنسولين احتباساً للملح والماء لفترة قصيرة).	• الحثل الشحمي في أماكن الحقن.



الشكل 14: مخططات أنسولين البلازما المرافقة لأنظمة المعالجة المختلفة بالأنسولين. تمت مقارنة المخططات مع النموذج الإفرازي السوي عند الشخص غير المصاب بالداء السكري (المخطط العلوي). إن هذه نماذج نظرية لأنسولين البلازما وقد تختلف بشكل معتبر من حيث الارتفاع ومدة التأثير بين الأشخاص.

الجدول 23: الداء السكري والقيادة.

- يعتبر الداء السكرى بالنسبة لليا قة الطبية لقيادة السيارات إعاقة محتملة، وتمنح شهادات القيادة العادية لفترة محددة في العديد من الأقطار أما شهادات القيادة المهنية (قيادة شاحنات البضائع الكبيرة وشاحنات الخدمات العامة) فيرفض إعطاؤها.
- إن الخطر الرئيسى بالنسبة للقيادة هو نقص سكر الدم، وقد يسبب ضعف الرؤية والاختلاطات الأخرى مشاكل أحياناً.
- يجب نصيحة السائقين المصابين بالداء السكرى المعالجين بالأنسولين بما يلى:
  - فحص غلوكوز الدم قبل القيادة.
  - الاحتفاظ بكمية من السكريات سريعة التأثير في سياراتهم.
  - تناول الوجبات الخفيفة (السناك) أو الوجبات الرئيسية بشكل منتظم أثناء الرحلات الطويلة.
  - التوقف عن القيادة إذا تطور نقص سكر الدم.
  - الامتناع عن القيادة لمدة 45–60 دقيقة بعد معالجة نقص سكر الدم (تأخر شفاء الوظيفة الإدراكية).

يجب تعليم المرضى الذين يحتاجون للأنسولين كيف يقيسون جرعتهم من الأنسولين بدقة باستخدام محقنة الأنسولين أو قلم الأنسولين وكيف يعطوا أنفسهم حقناتهم الخاصة وكيف يضبطون الجرعة بأنفسهم بناء على قيم غلوكوز الدم والعوامل الأخرى مثل المرض والتمرين ونوب نقص سكر الدم. ويجب على هؤلاء المرضى أن يكونوا متآلفين مع الأعراض المرافقة لنقص سكر الدم (انظر الجدول 10) ولهذا السبب يجب أن يكون لديهم معرفة عملية بالداء السكري إضافة إلى وجود طريقة جاهزة للوصول إلى المشورة الطبية عندما تدعو الحاجة. ويجب إعطاء المعلومات الخاصة بقيادة السيارات (التشريعات القانونية والنصائح العملية، انظر الجدول 23). إن إجراء مثل هذا التثقيف أمر يستغرق وقتاً لكنه الطريقة الوحيدة التي يستطيع المرضى بواسطتها القيام بشكل آمن بالفعاليات الطبيعية مع الحفاظ على ضبط جيد للسكر.

ومن المفضل أن يحمل المرضى المصابون بالداء السكري الذين يأخذون الأنسولين أو دواءً فموياً خافضاً لسكر الدم بطاقة يذكر فيها اسم المريض وعنوانه وأنه مصاب بالداء السكري وطبيعة وجرعة الأنسولين أو الأدوية الأخرى التي يتناولها إضافة إلى اسم وعنوان ورقم هاتف طبيبه الخاص أو أي عيادة سكرية متخصصة يذهب إليها.

التقييم الذاتي لضبط سكر الدم SELF-ASSESSMENT OF GLYCAEMIC CONTROL

1. فحص البول:

إن اختبارات البول شبه الكمية قبل الأكل لتقييم ضبط غلوكوز الدم طريقة ذات محدوديات كبيرة خاصة عند الأشخاص المصابين بالنمط 1 من الداء السكري وكذلك أيضاً عند المصابين بالنمط 2 من الداء السكري حيث قد يؤدي ارتفاع العتبة الكلوية عندهم إلى إخفاء فرط سكر الدم المستمر. إن اختبارات البول السلبية تفشل في التمييز بين مستويات غلوكوز الدم السوية والمستويات المنخفضة وهذا يعتبر سيئة هامة لأن هدف المعالجة هو الوصول إلى مستوى غلوكوز الدم السوي وفي نفس الوقت تجنب حدوث نقص سكر الدم. ومع ذلك فما يزال اختبار غلوكوز البول باستخدام الأشرطة Strips التي تقرأ بصرياً مستخدماً عند العديد من الأشخاص المصابين بالنمط 2 من الداء السكري وهو مقبول عند الأشخاص الذين يعالجون بالقوت لوحده أو عند الذين يتناولون المعالجة الفموية ولديهم ضبط مستقر لسكر الدم.

2. فحص الدم:

يجب كلما كان ذلك ممكناً تعليم المرضى (خاصة أولئك الذين يعالجون بالأنسولين) كيفية القيام بقياسات غلوكوز الدم الشعري في البيت باستخدام شرائط اختبار غلوكوز الدم التي تقرأ بصرياً أو باستخدام مقياس الغلوكوز. إن الفائدة الكبيرة للمراقبة الذاتية لتركيز غلوكوز الدم الشعري هي توافر النتائج بشكل فوري مما يسمح للمريض ذي المعرفة الجيدة ويحثه على القيام بالتعديلات المناسبة في المعالجة (خاصة بالنسبة لجرعة الأنسولين) على أساس يومي. وبهذا يمكن تجنب حدوث الحماض الكيتوني وتشجيع المطاوعة بالوسائل القوتية كما يتم الحصول على استقلاب سوي أو قريب من السوي مع تجنب نقص سكر الدم المتكرر والمنهك. إن تقييمات غلوكوز الدم الوحيدة والعشوائية التي تجرى في الزيارات الروتينية للعيادات ذات أهمية قليلة وإن السيئة الرئيسية للقياسات التي تجرى في المستشفيات أنها تجرى في ظروف صنعية.

الاختلاطات الاستقلابية الحادة
ACUTE METABOLIC COMPLICATIONS

نقص سكر الدم HYPOGLYCAEMIA

يحدث نقص سكر الدم (غلوكوز الدم أقل من 3.5 ملمول/ل) غالباً عند المرضى السكريين الذين يعالجون بالأنسولين وهو نادر نسبياً عند المرضى الذين يتناولون دواء السلفونيل يوريا. ويعتبر نقص سكر الدم أهم عامل وحيد يحد من الوصول إلى الهدف العلاجي وهو مستوى سكر الدم القريب من السوي Near-Normal Glycaemia.

يعرف نقص سكر الدم الشديد بأنه نقص سكر الدم الذي يحتاج إلى مساعدة شخص آخر حتى يشفى، وهو قد يؤدي إلى مراضة خطيرة (انظر الجدول 24) وتصل نسبة الوفيات فيه إلى 2-4٪ عند المرضى المعالجين بالأنسولين. وإن الوفيات غير المسجلة قد تكون أعلى من هذا الرقم بكثير. يحدث أحياناً الموت المفاجئ أثناء النوم عند مرضى شباب أصحاء مصابين بالنمط 1 من الداء السكري (متلازمة الموت في السرير Dead-in-Bed Syndrome)، وقد ذلك عزي إلى لانظميات قلبية محرضة بنقص سكر الدم أو توقف التنفس الحاد مع ضعف تحسس المنعكس الضغطي Baroreflex.

لا يجد المريض صعوبة في معظم الحالات في تمييز أعراض نقص سكر الدم ويمكنه اتخاذ الإجراء الطبي المناسب. وصفت المظاهر السريرية لنقص سكر الدم في الصفحة 31. ولكن في بعض الظروف (كما هو الحال أثناء النوم أو في فترات ضبط سكر الدم الصارم) وعند أنماط معينة من المرضى (مثال المرضى المصابين بالنمط 1 من الداء السكري منذ فترة طويلة) لا يدرك المريض العلامات المنذرة دائماً حتى لو كان مستيقظاً وبالتالي لا يمكنه القيام بالإجراء المناسب ويحدث الاعتلال العصبي بنقص السكر Neuroglycopenia مع نقص الوعي.

الجدول 24: مراضة نقص سكر الدم الشديد عند المرضى المصابين بالداء السكري.

الجملة العصبية المركزية:	
• السبات.	• ضعف الوظيفة المعرفية.
• الاختلاجات.	• تراجع الذكاء.
• أذية الدماغ.	• نوب الإقفار العابرة، السكتات.
القلب:	
• اللانظميات القلبية.	• إقفار العضلة القلبية.
العين:	
• نزف الزجاجي.	• تفاقم اعتلال الشبكية؟
أعراض أخرى:	
• نقص الحرارة.	• الحوادث (بما فيها حوادث السير).

A. إدراك الأعراض Awareness of symptoms:

إن لنقص سكر الدم الشديد آثاراً معطلة جداً تؤثر على العديد من جوانب الحياة عند المريض وتشمل التوظيف وقيادة السيارة والرياضة.

إذا أعطي الأنسولين قصير التأثير (الذواب) إلى شخص سوي فإن أعراض نقص سكر الدم تحدث عادة عندما يصل تركيز غلوكوز الدم الشعري أو الوريدي إلى حدود 2.5-3 ملمول/ل (45-54 مغ/دل). أما عند المرضى السكريين الذين لديهم فرط سكر الدم المزمن فإن نفس الأعراض قد تتطور عند مستوى أعلى لغلوكوز الدم، وبالعكس فإن المرضى الذين لديهم ضبط صارم لغلوكوز الدم (HbA_{1c} ضمن المجال غير السكري) أو الذين يحدث لديهم نقص سكر الدم بشكل متكرر قد لا تحدث لديهم أي أعراض حتى لو كان تركيز غلوكوز الدم دون 2.5 ملمول/ل. وهذا الأمر تظاهرة للتكيف الدماغي مع تراكيز غلوكوز الدم. إن اختلال الإدراك (المحرض بالمعالجة) لنقص سكر الدم قابل للإصلاح عادة إذا تم تخفيف ضبط سكر الدم وتجنب نقص سكر الدم.

إن اختلال إدراك بداية أعراض نقص سكر الدم وتبدل نموذج الأعراض يزداد حدوثهما بثبات مع طول مدة المعالجة بالأنسولين، وإن 50٪ تقريباً من المرضى المصابين بالنمط 1 من الداء السكري يصابون بهذه الحالة بعد 20 عاماً من المرض. وقد لا يكون هذا الشكل المزمن من اختلال إدراك نقص سكر الدم قابلاً للإصلاح كما يزداد تواتر حدوث نقص سكر الدم الشديد ستة أضعاف لذلك يجب تجنب المعالجة المكثفة بالأنسولين، كما يجب عند الأشخاص المصابين تعديل الأهداف العلاجية العادية وإلزام المرضى بمراقبة غلوكوز الدم الذاتية بشكل متكرر.

B. الاستجابات المنظمة المضادة Counter-regulatory responser:

تحدث استجابةً لانخفاض غلوكوز الدم زيادةٌ طبيعية في إفراز الهرمونات المنظمة المضادة التي تعاكس تأثير الأنسولين الخافض لغلوكوز الدم. ويعتبر الغلوكاغون والأدرينالين أكثر هذه الهرمونات فعالية. يصبح إفراز

الغلوكاغون المحرض بنقص سكر الدم ضعيفاً عند معظم الأشخاص خلال 5 سنوات من تطور النمط 1 من الداء السكري، وبعد عدة سنوات يتطور عند العديد أيضاً استجابة أدرينالين معيبة لنقص سكر الدم بحيث قد تصبح عملية استعادة الغلوكوز للحالة السوية مثبطة بشكل خطير إذا تطور نقص سكر الدم. قد يساهم الاعتلال العصبي المستقل في استجابة الأدرينالين الناقصة. وإن الذين يطورون استجابات منظمة مضادة ناقصة قد يكون لديهم أيضاً اختلال التفعيل المركزي للإفراز العصبي الغدي.

إن عوز التنظيم المضاد يتشارك مع اختلال إدراك نقص سكر الدم مما يقترح وجود آلية إمراضية مشتركة في الدماغ. تتبدل عتبات سكر الدم اللازمة لحدوث بداية الإفراز الهرموني وبداية تظاهر الأعراض عند المرضى المصابين، أي أن غلوكوز الدم لا بد أن ينزل إلى مستوى أكثر انخفاضاً حتى يحرض حدوث هذه الاستجابة.

C. الأسباب والوقاية Causes and prevention:

إن الأسباب الرئيسية لنقص سكر الدم عند المرضى الذين يأخذون الأنسولين أو أحد أدوية السلفونيل يوريا مذكورة في (الجدول 25).

يمكن إنقاص حدوث كل الأسباب الشائعة لنقص سكر الدم عن طريق التثقيف الكافي للمريض. يحدث نقص سكر الدم المحرض بالجهد (انظر الشكل 15) عند المرضى المصابين بالداء السكري المضبوط جيداً المعالجين بالأنسولين لأن العامل الرئيسي في التكيف الطبيعي مع الجهد وهو نقص إفراز الأنسولين داخلي المنشأ لا يحدث في هذه الحالة. يجب تعليم المرضى القيام بتخفيض جرعة الأنسولين مسبقاً عند توقع حدوث جهد شديد أو مديد (تختلف درجة التخفيض بشكل واسع بين المرضى لكنها غالباً ما تكون كبيرة) وتناول المزيد من السكريات، كما يجب على كل المرضى الذين يعالجون بالأنسولين أن يحملوا معهم دوماً أقراص الغلوكوز.

الجدول 25: أسباب نقص سكر الدم.

- عدم تناول الوجبة أو تأخر تناولها أو عدم كفايتها.
- الجهد غير المتوقع أو الجهد غير العادي.
- الكحول.
- أخطاء في جرعة الأنسولين أو جرعة الدواء الفموي الخافض لسكر الدم أو أخطاء في الإعطاء أو في برنامج الإعطاء.
- النظام السيئ للمعالجة بالأنسولين خاصة إذا كان مؤهباً لفرط أنسولين الدم الليلي.
- ضخامة الشحم.
- الخزل المعدي الناجم عن اعتلال الأعصاب المستقلة.
- سوء الامتصاص مثل الداء الزلاقي Celiac.
- الإغراق.
- وجود اضطراب صماوي آخر غير مميز مثل داء أديسون.
- نقص سكر الدم الصنعي (المحرض عمداً).

A

مريض لا معاوض، لديه نقص أنسولين الدم

نقص قبط الغلوكوز المحيطي

زيادة نتاج الغلوكوز الكبدي

زيادة تحلل الشحم

فرط سكر الدم ووجود الكيتون بالدم

B

مريض جيد الضبط، لديه فرط أنسولين الدم

زيادة قبط الغلوكوز المحيطي

+

نقص نتاج الغلوكوز الكبدي

+

زيادة امتصاص الأنسولين

نقص سكر الدم

الشكل 15: تأثير الجهد عند المرضى السكريين الذين يعالجون بالأنسولين. A: المرضى الذين لديهم ضبط جيد مع فرط أنسولين الدم. **B**: المرضى اللامعاوضين مع نقص أنسولين الدم.

من الصعب تأكيد حدوث نقص سكر الدم الليلي عند المرضى المصابين بالنمط 1 من الداء السكري الذين يعالجون بشكل تقليدي بنظام الحقن مرتين يومياً لكنه بالتأكيد عالي الحدوث. وبما أن نقص سكر الدم الليلي لا يوقظ المريض من نومه عادة وبالتالي لا يتم إدراك الأعراض المنذرة لذلك لا يكون مكشوفاً عادة، لكن يمكن بالاستجواب المباشر للمريض أن يذكر قصة النوم السيئ والصداع الصباحي والانزعاج والتعب المزمن والأحلام الناشطة أو الكوابيس. وقد يشاهد أحياناً أحد أقرباء المريض حدوث التعرق (الذي قد يكون غزيراً) أو التململ أو النفضان أو حتى الاختلاجات عند المريض وهو نائم. إن الطريقة الوحيدة الموثوقة لتأكيد التشخيص هي قياس غلوكوز الدم أثناء الليل. إن المشكلة الشائعة هي أن العديد من أنظمة المعالجة بالأنسولين المستخدمة حالياً تؤدي إلى فرط أنسولين الدم الليلي غير الملائم، وعندما يؤخذ أنسولين مدخر متوسط التأثير مثل الإيزوفان قبل وجبة المساء الرئيسية بين الساعة 5–7 مساءً فإن ذروة تأثيره سوف تتوافق مع فترة التحسس الأعظمي للأنسولين وبالتحديد بين الساعة 11 مساءً و2 صباحاً. كذلك فإن إعطاء الأنسولين قصير التأثير قبل وجبة المساء المتأخرة سوف يسبب أيضاً نقص سكر الدم الليلي الباكر. وتكون أوقات الخطر الأعظمي لنقص سكر الدم الكيماوي الحيوي في نظام المعالجة (البلعة القاعدي Basal-Bolus) بين الساعة 11 مساءً و2 صباحاً وبين الساعة 5 و 7 صباحاً. ولإنقاص خطر نقص سكر الدم الليلي يجب تأخير الجرعة المسائية من الأنسولين المدخر متوسط التأثير حتى وقت النوم (بعد الساعة 11 مساءً) أو استخدام مضاهئ الأنسولين سريع التأثير قبل وجبة المساء. ومن التنبيهات الهامة للمرضى هي أن يقوموا بقياس غلوكوز الدم قبل ذهابهم للنوم وأن يتناولوا سكريات إضافية إذا كانت النتيجة أقل من 6 ملمول/ل.

D. التدبير:

تعتمد معالجة نقص سكر الدم الحاد على شدة نقص سكر الدم وعلى كون المريض واعياً وقادراً على البلع. قد تحتاج المعالجة ببساطة إلى إعطاء السكريات الفموية إذا تم تمييز نقص سكر الدم باكراً. أما إذا كان المريض

البالغ غير قادر على البلع فيجب إعطاء الغلوكوز وريدياً (30–50 مل من الدكستروز 50٪) أو الغلوكاغون (1 ملغ حقناً عضلياً). إن جرعة الدكستروز الوريدي الموصى بها عند الأطفال هي 0.2 غ/كغ. يمكن تطبيق المحلول الهلامي اللزج التجاري داخل الجوف الفموي عند الأطفال ورغم أن المربى أو العسل قد تكون فعاليتهما مماثلة لكن يجب عدم استخدامهما إذا كان المريض فاقداً للوعي.

يجب إعطاء الغلوكوز فموياً حالما يصبح المريض قادراً على البلع. قد لا يحدث الشفاء الكامل مباشرة ولا تكون معاكسة الاختلال المعرفي كاملة إلا بعد 60–90 دقيقة من عودة غلوكوز الدم إلى السواء. وعلاوة على ذلك يجب في حال حدوث نقص سكر الدم عند المريض الذي يستخدم الأنسولين طويل أو متوسط التأثير أو السلفونيل يوريا طويل التأثير مثل الغليبنكلاميد توقع احتمال حدوث نكس الحالة ولمنع ذلك قد يكون من الضروري تسريب الدكستروز 10٪ مع معايرة الغلوكوز عند المريض.

يجب التفكير بتطور الوذمة الدماغية عند المرضى الذين لا يستعيدون وعيهم بعد عودة غلوكوز الدم إلى السواء. كما يجب نفي الأسباب الأخرى لنقص الوعي مثل التسمم الكحولي أو حالة ما بعد النشبة أو النزف الدماغي. إن نسبة الوفيات والمراضة عالية في الوذمة الدماغية لذلك تحتاج إلى معالجة إسعافية بالمانيتول أو الأكسجين بجرعة عالية.

من المهم بعد الشفاء محاولة كشف السبب والقيام بالتعديلات المناسبة على معالجة المريض، ويجب على المريض إنقاص الجرعة التالية من الأنسولين بنسبة 20٪ إلا إذا كان سبب نوبة نقص سكر الدم واضحاً، كما يجب عليه البحث عن المشورة الطبية حول التعديلات الأخرى على الجرعة. إن تثقيف المريض حول المخاطر المحتملة لنقص سكر الدم المحرض وكيفية معالجته بما فيها ضرورة وجود مصدر للغلوكوز (والغلوكاغون) يمكن الوصول إليه مع مراقبة غلوكوز الدم بانتظام كل ذلك يعتبر أساس الوقاية من هذا التأثير الجانبي الخطير للمعالجة. ويجب أن يكون أقرباء وأصدقاء المريض أيضاً متآلفين مع أعراض وعلامات نقص سكر الدم ويجب أن يشرح لهم كيف يمكن تدبيره (بما فيه كيفية إعطاء الغلوكاغون حقناً عضلياً).

انهيار المعاوضة الحاد ACUTE DECOMPENSATION

I. الحماض الكيتوني السكري DIABETIC KETOACIDOSIS:

إن الحماض الكيتوني السكري حالة إسعافية طبية رئيسية وتبقى سبباً خطيراً للمراضة خاصة عند الأشخاص المصابين بالنمط 1 من الداء السكري. تبلغ نسبة الوفيات الوسطية في الدول المتقدمة 5–10٪ وتكون هذه النسبة أعلى عند الكهول.

إن فهم الأساس الكيميائي الحيوي والفيزيولوجي المرضي لهذه المشكلة بشكل واضح أمر أساسي من أجل تدبيرها الفعال. ينجم الحماض الكيتوني عن عوز الأنسولين وزيادة الهرمونات التقويضية مما يؤدي إلى زيادة الإنتاج الكبدي للغلوكوز والأجسام الكيتونية (انظر الشكل 5).

إن المظاهر الكيميائية الحيوية الرئيسية في الحماض الكيتوني السكري هي:

- فرط سكر الدم.
- فرط كيتون الدم.
- الحماض الاستقلابي.

يسبب فرط سكر الدم حدوث إدرار تناضحي شديد يؤدي إلى التجفاف وفقد الكهارل خاصة الصوديوم والبوتاسيوم. ويؤدي الحماض الاستقلابي إلى إقحام أيونات الهيدروجين داخل الخلايا وتحل مكان أيونات البوتاسيوم وهذه بدورها قد تضيع في البول أو عن طريق الإقياء.

يظهر (الجدول 26) وسطي فقد السوائل والكهارل في الحماض الكيتوني السكري متوسط الشدة عند الشخص البالغ. ينجم حوالي نصف النقص الحاصل في ماء الجسم الكلي من الحيز الكلي داخل الخلوي ويحدث ذلك باكراً نسبياً في سياق تطور الحماض وتكون المظاهر السريرية قليلة نسبياً. أما الباقي فيمثل فقد السائل خارج الخلوي الذي يتعزز بشكل كبير في المراحل المتأخرة. وفي هذا الوقت يحدث تقلص واضح في حجم المسافة خارج الخلوية مع تكثف دموي ونقص حجم الدم وأخيراً يحدث هبوط ضغط الدم مع إقفار كلوي مرافق وقلة البول.

يكون لدى كل مريض مصاب بالحماض الكيتوني السكري نفاد في البوتاسيوم، لكن تركيز بوتاسيوم البلازما لا يدل إلا بشكل خفيف جداً على مقدار النقص الكلي في الجسم، بل قد يكون بوتاسيوم البلازما مرتفعاً في البداية بسبب عدم التناسب في فقد الماء وتقويض البروتين والغليكوجين. لكن حالما يتم البدء بالمعالجة بالأنسولين يحدث انخفاض شديد في بوتاسيوم البلازما بسبب تمدد البوتاسيوم خارج الخلوي الناجم عن إعطاء السوائل الوريدية وحركة البوتاسيوم إلى داخل الخلايا نتيجة للمعالجة بالأنسولين واستمرار الفقد الكلوي للبوتاسيوم.

يمكن تقييم شدة الحماض الكيتوني بسرعة بقياس بيكربونات البلازما فإذا كانت دون 12 ملمول/ل دلَّ ذلك على الحماض الشديد. إن تركيز أيون الهيدروجين يعطي قياساً أكثر دقة لكنه يحتاج للدم الشرياني. ويتوافر مقياس يزود بطريقة كمية لتحديد الكيتونات في البلازما كما يمكن استخدام شريط الفحص كدليل شبه كمي للتركيز البلازمي من الأسيتون والأسيتوأسيتات، إن مقدار فرط سكر الدم لا يرتبط مع شدة الحماض الاستقلابي وقد يترافق ارتفاع غلوكوز الدم متوسط الشدة مع حماض كيتوني مهدد للحياة. وفي بعض الحالات يكون فرط سكر الدم مسيطراً والحماض خفيفاً ويتظاهر المرضى بالحالة مفرطة الأسمولية Hyperosmolar State.

تم وصف المظاهر السريرية والاستقصاء الأولي للحماض الكيتوني السكري في الصفحة 29 . أما الاختلاطات فهي مذكورة في (الجدول 27).

الجدول 26: الفقد الوسطي للسوائل والكهارل عند شخص بالغ مصاب بالحماض الكيتوني السكري متوسط الشدة.

- الماء: 6 ليترات.
- الصوديوم: 500 ملمول.
- الكلور: 400 ملمول.
- البوتاسيوم: 350 ملمول.

الجدول 27: اختلاطات الحماض الكيتوني السكري.
• الوذمة الدماغية.
قد تنجم عن الانخفاض السريع في غلوكوز الدم أو استخدام السوائل ناقصة التوتر و/أو البيكربونات.
نسبة الوفيات عالية.
تعالج بالمانيتول والأكسجين.
• متلازمة الضائقة التنفسية الحادة.
• الانصمام الخثاري.
• التخثر المنتشر داخل الأوعية (نادر).
• القصور الدورانى الحاد.

التدبير:

تم عرض دلائل لتدبير الحماض الكيتوني في (الجدولين 28 و 29). يجب مراقبة المعالجة عن طريق القياس المخبري لغلوكوز البلازما واليوريا والكهارل و PH الشرياني (تركيز H^+) والبيكربونات ويتم إجراء ذلك في البداية كل 1-2 ساعة.

إن العناصر الرئيسية للمعالجة هي:

- إعطاء الأنسولين (الذواب) قصير التأثير.
- إعاضة السوائل.
- إعاضة البوتاسيوم.
- إعطاء الصادات في حال وجود الخمج.

1. الأنسولين:

إذا لم يكن تسريب الأنسولين الوريدي ممكناً (انظر الجدول 28) فيمكن إعطاء جرعة تحميل من الأنسولين الذواب بمقدار 10-20 وحدة حقناً عضلياً يليها مباشرة إعطاء 5 وحدات كل ساعة بعد ذلك. يجب أن يهبط تركيز غلوكوز الدم بمقدار 3-6 ملمول/ل (54-108 مغ/دل) كل ساعة ولا بد من تجنب حدوث الهبوط الأسرع من ذلك لأن نقص سكر الدم قد يحدث وقد يتطور اختلاط خطير هو الوذمة الدماغية. إذا لم يهبط غلوكوز الدم خلال ساعتين من بدء المعالجة فيجب مضاعفة جرعة الأنسولين حتى نحصل على استجابة مقبولة. يتشارك كل من فرط كيتون الجسم Ketosis والتجفاف واحمضاض الدم Acidaemia والخمج والكرب معاً في إحداث زيادة المقاومة للأنسولين في بعض الحالات، لكن معظم الحالات سوف تستجيب لنظام المعالجة بالأنسولين منخفض الجرعة. عندما يهبط تركيز غلوكوز الدم إلى حدود 10-15 ملمول/ل يجب إنقاص جرعة الأنسولين إلى 1-4 وحدات بالساعة. يجب ألا تتم العودة لاستخدام الأنسولين حقناً تحت الجلد حتى يصبح المريض قادراً على تناول الطعام والشراب بشكل طبيعي. يجب عدم استخدام المقاييس الانزلاقية Sliding Scales لإعطاء الأنسولين.

الجدول 28: بروتوكول تدبير الحماض الكيتوني السكري.

الوقت بالساعة	الأنسولين (استخدم الأنسولين قصير التأثير (الذواب) فقط)	السوائل (وريدياً)	البوتاسيوم (وريدياً)	الإجراءات الأخرى
0	ابدأ بتسريب الأنسولين وريدياً بمقدار 5 وحدات/ ساعة (يمكن بدلاً عن ذلك إعطاء 10-20 وحدة عضلياً ثم إعطاء 5 وحدات/ ساعة عضلياً بعد ذلك).	ابدأ بتسريب المحلول الملحي 0.9٪ وريدياً بمقدار 1 ليتر خلال 30 دقيقة.		افحص غلوكوز الدم الشعري. إذا كان يعادل 17 ملمول/ل أو أكثر اسحب عينة دم وريدي لإجراء قياس مخبري سريع للغلوكوز وNa و K و C1 و CO_2 واليوريا و PH أو $[H^+]$. افحص البول من أجل الكيتونات.
0.5	تابع إعطاء الأنسولين بمقدار 5 وحدات/ الساعة وريدياً.	أعط 0.5 ليتر من المحلول الملحي 0.9٪ خلال 30 دقيقة.	إذا كان تركيز K^+ البلازما أعلى من 5.5 ملمول/ل فلاتعط KCl. وإذا كان بين 3.5-5.5 ملمول/ ل فأعط 20 ملمول من KCl لكل ليتر من السوائل التي يتم تسريبها. وإذا كان دون 3.5 ملمول/ل فيعطى 40 ملمول من KCl لكل ليتر من السوائل التي يتم تسريبها.	إذا كان +Na البلازما أعلى من 155 ملمول/ل فأعط محلول السالين 0.45٪ بدلاً من 0.9٪ حتى يهبط صوديوم البلازما إلى 140 ملمول/ل. إذا كان PH دون 7.0 ([H+] > 100 نانومول/ل) أعط 300 مل من بيكربونات الصوديوم 1.26٪ خلال 30 دقيقة في وريد كبير.
1	تابع إعطاء الأنسولين بمقدار 5 وحدات/ الساعة وريدياً.	0.5 ليتر من المحلول الملحي 0.9٪ خلال ساعة واحدة.	كالسابق.	أعد إجراء الفحوص الكيميائية الحيوية مرة أخرى.
2	تابع إعطاء الأنسولين بمقدار 5 وحدات/ الساعة وريدياً. (إذا كان هبوط غلوكوز الدم أقل من 3 ملمول/ الساعة فيعطى الأنسولين بسرعة أعلى).	0.5 ليتر من المحلول الملحي 0.9٪ خلال ساعة واحدة.	كالسابق.	أعد إجراء الفحوص الكيميائية الحيوية مرة أخرى.
	عندما يصبح غلوكوز الدم دون 15 ملمول/ل يتم إنقاص سرعة تسريب الأنسولين إلى 1-4 وحدات/الساعة.	يتم التغيير إلى تسريب الغلوكوز 5٪ ويعطى 0.5 ليتر خلال ساعتين.	استمر بإعطاء البوتاسيوم وريدياً.	استمر بإجراء الفحوص الكيميائية الحيوية كل 2-4 ساعات.

تابع بنظام المعالجة حتى يتم إعاضة نقص السوائل وتختفي البيلة الكيتونية ويصبح تناول السكريات بشكل كاف عن طريق الفم ممكناً.

ملاحظة: إن هذه الدلائل لتدبير الحماض الكيتوني السكري نموذجية لحالة متوسطة، ولا بد من تعديلها بشكل مناسب عند كل مريض بعد الأخذ بالاعتبار الفحوص الدموية الكيميائية الحيوية والمظاهر السريرية. مثال راجع الصفحة 66 لمعرفة كيفية معالجة السبات السكري مفرط الأسمولية غير الكيتوني.

الجدول 29: قضايا أخرى في تدبير الحماض الكيتوني السكري.

إعاضة السوائل: • 6 ليترات ناقصة: 3 ليترات من الحيز خارج الخلوي: تعوض بالمحلول الملحى. 3 ليترات من الحيز داخل الخلوي: تعوض بالدكستروز.
قياس غلوكوز الدم الشعري: • يجب إجراء قياس مخبري دقيق لغلوكوز الدم في مرحلة باكرة. • إن قياس غلوكوز الدم الشعري الذي يعادل 17 ملمول/ل أو أعلى باستخدام أشرطة الغلوكوز التى تقرأ بصرياً قد يكون مضللاً بشكل كبير لأن تركيز غلوكوز الدم الحقيقى غالباً ما يكون أعلى بشكل معتبر عندما يقاس بدقة في المختبر ولهذا السبب يجب إجراء قياس دقيق لغلوكوز الدم في مرحلة باكرة.
الإجراءات الإضافية: • القثطرة إذا لم يحدث التبويل بعد 3 ساعات. • الأنبوب الأنفى المعدي لإبقاء المعدة فارغة عند المرضى غير الواعين أو الواعين جزئياً. • الخط الوريدي المركزي إذا أصيب الجهاز القلبي الوعائي بحيث يمكن تعديل إعاضة السوائل بشكل دقيق. • استخدام أحد ممددات Expander البلازما إذا لم يرتفع الضغط الدموي باستخدام المحلول الملحى وريدياً. • استخدام الصادات في حال وجود الخمج أو الاشتباه بوجوده.
المراقبة: • غلوكوز وكهارل الدم كل ساعة لمدة 3 ساعات ثم كل 2–4 ساعات بعد ذلك. • الحرارة والنبض والتنفس والضغط الدموي كل ساعة. • الصادر البولى والكيتونات البولية. • تخطيط القلب الكهربى وأوسمولالية البلازما و PH الشريانى في بعض الحالات.

2. إعاضة السوائل:

إن إعاضة السوائل وريدياً أمر ضروري حتى لو كان المريض قادراً على البلع لأن السوائل التي تعطى عن طريق الفم قد يكون امتصاصها سيئاً. يجب تعويض نقص السائل خارج الخلوي بتسريب المحلول الملحي مساوي التوتر Isotonic (0.9 NaCl%). وإن الإمهاء Rehydration السريع والباكر أمر أساسي وإلا فإن الأنسولين المعطى لن يصل إلى النسج سيئة التروية. إذا كان صوديوم البلازما أعلى من 155 ملمول/ل فيمكن إعطاء المحلول الملحي 0.45٪ في البداية بدلاً من المحلول الملحي 0.9٪.

يجب إعاضة نقص الماء داخل الخلوي باستخدام الدكستروز 5٪ أو 10٪ وليس بإعطاء المزيد من المحلول الملحي، وأفضل وقت لإعطائه عندما يقترب تركيز غلوكوز الدم من الطبيعي. يجب الاحتفاظ بسجل دقيق لتوازن السوائل.

3. البوتاسيوم:

يكون بوتاسيوم البلازما مرتفعاً غالباً عند القبول لذلك يجب البدء بالمعالجة بكلور البوتاسيوم وريدياً بحذر (انظر الجدول 28) مع مراقبة بوتاسيوم البلازما بشكل دقيق. ويجب إعطاء كميات كافية منه للمحافظة على تركيز سوي له في البلازما وقد نحتاج لإعطاء كميات كبيرة (100–300 ملمول خلال أول 24 ساعة). يجب مراقبة نظم القلب في الحالات الشديدة بسبب خطر اللانظميات القلبية المحرضة بالكهارل.

4. البيكربونات:

يجب عند المرضى المصابين بالحماض الشديد (PH دون 7، $[H^+]$ أعلى من 100 نانومول/ل) التفكير بتسريب بيكربونات الصوديوم (300 مل من محلول 1.26٪ خلال 30 دقيقة في وريد كبير) مع إعطاء البوتاسيوم بنفس الوقت. إن استخدام البيكربونات محل خلاف لكن يجب استخدامها فقط في الظروف الاستثنائية. يجب عدم محاولة القيام بالإصلاح الكامل للحماض.

5. الصادات:

يجب البحث عن الأخماج بشكل دقيق ومعالجتها بشكل هجومي لأنه قد لا يكون بالإمكان التخلص من وجود الكيتون في الدم ما لم تتم السيطرة عليها.

II. السبات السكري مفرط الأوسمولية غير الكيتوني:

NON-KETOTIC HYPEROSMOLAR DIABETIC COMA:

تتميز هذه الحالة بفرط سكر الدم الشديد (أعلى من 50 ملمول/ل) دون وجود درجة هامة من فرط كيتون الدم أو الحماض. ويكون التجفاف الشديد واليوريميا قبل الكلوية شائعين. تصيب هذه الحالة عادة المرضى الكهول ويكون لدى العديد منهم داء سكري غير مشخص مسبقاً. وتبلغ نسبة الوفيات أكثر من 40٪. تختلف معالجة هذه الحالة عن معالجة الحماض الكيتوني بأمرين أساسيين: الأول أن هؤلاء المرضى عادة حساسون نسبياً للأنسولين لذلك يجب عادة استخدام نصف جرعة الأنسولين تقريباً التي يوصى بها لعلاج الحماض الكيتوني. أما الأمر الثاني فهو ضرورة قياس أوسمولالية البلازما أو حسابها (وهي طريقة أقل دقة) باستخدام المعادلة التالية المعتمدة على قيم البلاسما بالملمول/ل:

أوسمولالية البلازما = $2[Na^+]$ + 2 ($[K^+]$) + [الغلوكوز] + [اليوريا])

تبلغ القيمة السوية لأوسمولالية البلازما 280–300 ملمول/كغ، وينخفض مستوى الوعي عندما تكون مرتفعة (أعلى من 340 ملمول/كغ). يجب إعطاء المحلول الملحي 0.45٪ للمريض حتى تصل الأوسمولالية للمستوى السوي وعندها يمكن إعطاء المحلول الملحي 0.9٪ بدلاً منه. يجب تنظيم معدل إعاضة السوائل اعتماداً على الضغط الوريدي المركزي وتركيز الصوديوم في البلازما اللذين يجب فحصهما بشكل متكرر. إن الاختلاطات الانصمامية الخثارية شائعة ويوصى بإعطاء الهيبارين وقائياً تحت الجلد.

III. الحماض اللبني LACTIC ACIDOSIS:

يكون المريض في السبات الناجم عن الحماض اللبني مستخدماً لدواء الميتفورمين على الأرجح لعلاج النمط 2 من الداء السكري، ويكون مريضاً جداً ولديه فرط تهوية لكنه لا يكون متجففاً بشدة كما هو الحال عادة في السبات الناجم عن الحماض الكيتوني. كذلك لا تنبعث رائحة الأسيتون من تنفسه وتكون البيلة الكيتونية خفيفة أو حتى غائبة رغم أن بيكربونات البلازما و PH يكونان ناقصين بشكل واضح (PH أقل من 7.2). يتم إثبات التشخيص بوجود تركيز عالٍ من حمض اللبن في الدم (عادة أعلى من 5 ملمول/ل). تكون المعالجة بإعطاء بيكربونات الصوديوم وريدياً بكميات كافية لرفع PH البلازما فوق 7.2 إضافة لإعطاء الأنسولين والغلوكوز. إن نسبة الوفيات في هذه الحالة تتجاوز 50٪ رغم المعالجة الطاقية Energetic. قد يعطى الصوديوم داي كلورو أسيتات Sodium Dichloroacetate لتخفيض لاكتات الدم.

IV. القصور الدوراني الحاد ACUTE CIRCULATORY FAILURE:

يجب علاج القصور الدوراني الحاد الناجم عن أي نوع من أنواع انهيار المعاوضة الاستقلابية الحاد كما هو مذكور في فصل آخر.

الاختلاطات طويلة الأمد للداء السكري
LONG-TERM COMPLICATIONS OF DIABETES

إن نتائج معالجة الداء السكري طويلة الأمد مخيبة للآمال عند العديد من المرضى. وكما يظهر (الجدولان 30 و 31) فإن نسبة الوفيات الزائدة التي تحدث عند مرضى الداء السكري ناجمة بشكل رئيسي عن داء الأوعية الدموية الكبيرة الذي يشكل حوالي 70٪ من كل الوفيات، ويكون معظمها ناجماً عن احتشاء العضلة القلبية والسكتة. إن التبدلات الباثولوجية المرافقة للتصلب العصيدي عند المرضى المصابين بالداء السكري مشابهة للتبدلات المشاهدة عند السكان غير المصابين بالداء السكري لكنها تحدث في عمر أبكر وتكون أكثر شدة واتساعاً. يعزز الداء السكري تأثيرات عوامل الخطورة القلبية الوعائية الرئيسية الأخرى وهي التدخين وفرط الضغط الدموي وفرط شحميات الدم (انظر الشكل 16). قد يحرض فرط أنسولين الدم التبدلات المحدثة للعصيدة في شحميات الدم وخثورية الدم (قابلية الدم للتخثر) ويرفع الضغط الدموي الشرياني. تم وصف المتلازمة الاستقلابية (متلازمة المقاومة للأنسولين) وهي مكونة من اجتماع حالات مختلفة تترافق مع داء الأوعية الكبيرة الشديد والباكر (انظر الجدول 14)، وقد أظهرت التجارب العشوائية المحكمة أن التدبير الهجومي للمرضى السكريين المصابين بالمرض القلبي الوعائي يمكن أن يحسن النتائج (انظر جدولي EBM الطب المرتكز على الأدلة).

إن داء الأوعية الدموية الصغيرة اختلاط نوعي للداء السكري ويطلق عليه اعتلال الأوعية الدقيقة السكري، وهو يساهم في نسبة الوفيات عن طريق إحداثه للفشل الكلوي الناجم عن اعتلال الكلية السكري.

EBM

فرط شحوم الدم – دور الستاتينات Statins:

يجب أن يتلقى مرضى الداء السكري الذين لديهم مرض وعائي قلبي الوقاية الثانوية بالستاتين المخفض للشحوم إذا كان تركيز الكولسترول الإجمالي أكبر من 5 ملمول/ل.

EBM

الداء الوعائي القلبي السكري – دور مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين:

يجب وصف الراميبريل Ramipril للأشخاص المصابين بالداء السكري الذين لديهم مرض قلبي وعائي أو خطورة كبيرة بسبب وجود عوامل خطورة قلبية وعائية لديهم.

الجدول 30: نسبة الوفيات في الداء السكري.

	نسبة الوفيات (المرضى السكريون مقابل مجموعة الشواهد الموافقة).
الإجمالية	2.6 (P < 0.0011).
داء القلب الإكليلي داء الأوعية الدماغية داء الأوعية المحيطية	2.8 (P < 0.001).
كل الأسباب الأخرى بما فيها الفشل الكلوي	2.7 (P < 0.05).

الشكل 16: الداء السكري كعامل خطورة للداء القلبي الإكليلي (CHD). توجد ثلاثة عوامل رئيسية (التدخين وفرط ضغط الدم وارتفاع الكولسترول) تترافق مع خطر CHD في عامة الناس. وإن وجود الداء السكري يؤدي إلى زيادة الخطورة إضافة لهذه العوامل التقليدية.

الجدول 31: أسباب الوفيات عند المرضى السكريين المعالجين*.

• المرض القلبي الوعائي	٪70.
• الفشل الكلوي	٪10.
• السرطان	٪10.
• الأخماج	٪6.
• الحماض الكيتوني السكري	٪1.
• أسباب أخرى	٪3.

* هذه الأرقام تقريبية.

يمكن لكلا النمطين من الداء الوعائي أن يسببا أيضاً مراضة وإعاقة هامتين: على سبيل المثال العمى الناجم عن اعتلال الشبكية السكري، وصعوبة المشي والتقرحات المزمنة في القدمين وخلل وظيفة الأمعاء والمثانة الناجمة عن اعتلال الأعصاب المستقلة، والذبحة والقصور القلبي والعرج المتقطع والغنغرينة Gangrene الناجمة عن التصلب العصيدي.

الضبط الاستقلابي وتطور الاختلاطات طويلة الأمد:

METABOLIC CONTROL AND DEVELOPMENT OF LONG-TERM COMPLICATIONS:

تم إظهار وجود علاقة متدرجة بين مدة ودرجة فرط سكر الدم الثابت مهما كان سببه ومهما كان العمر الذي تطور فيه وخطر المرض الوعائي. إن إمكانية معاكسة المرض الوعائي الباكر عن طريق تحسين الضبط الاستقلابي قد تمت دراستها في عدة تجارب سريرية عشوائية استباقية محكمة شملت المرضى الذين لديهم اعتلال شبكية باكر وبيلة بروتينية خفيفة. ولم تعطِ أي من هذه الدراسات دليلاً على معاكسة اعتلال الشبكية أو الاعتلال الكلوي، بل في بعض الحالات ساء اعتلال الشبكية فجأة بعد تحسين الضبط الاستقلابي مباشرة. ورغم ذلك فإن سرعة تطور كل من اعتلال الشبكية والاعتلال الكلوي قد تم إنقاصها على المدى البعيد عن طريق الاستمرار بالضبط الاستقلابي الأفضل. وقد شجعت هذه الدراسات على البحث عن واصمات لخلل الوظيفة العصبية والكلوية والشبكية الباكر القابل للإصلاح وتحويل التركيز في تدبير الداء السكري إلى الوقاية الأولية من الاختلاطات.

إن تجربة DCCT (تجربة ضبط الداء السكري والاختلاطات) هي تجربة كبيرة استمرت 9 سنوات أجريت على المرضى المصابين بالنمط 1 من الداء السكري وكان عليها الإجابة على السؤال التالي: هل يمكن الوقاية من اختلاطات الداء السكري؟. أظهرت الدراسة تخفيضاً إجمالياً بنسبة 60٪ في خطر تطور الاختلاطات السكرية عند المرضى الموضوعين على معالجة مكثفة لضبط سكر الدم بشكل صارم (وسطي HbA_{1c} حوالي 7٪) مقارنة مع أولئك المعالجين بشكل تقليدي (وسطي HbA_{1c} حوالي 9٪ – انظر جدول EBM). ولا يوجد عامل وحيد غير ضبط سكر الدم كان له تأثير هام على النتائج.

EBM

النمط 1 من الداء السكري – دور ضبط سكر الدم:

يمكن التقليل من تواتر وشدة الاختلاطات الوعائية الدقيقة في النمط 1 للداء السكري عن طريق الضبط الصارم لسكر الدم (وسطى HbA_{1c} بحدود 7٪) باستخدام المعالجة المكثفة بالأنسولين.

إن الاستنتاجات التي يمكن استخلاصها هي:

- يمكن الوقاية من اختلاطات الداء السكري.
- يجب أن يكون هدف المعالجة الوصول إلى سكر الدم القريب من السوي Near-Normal Glycaemia. وفي نفس الوقت تجنب نقص سكر الدم الشديد عند المرضى المعالجين بالأنسولين.
- كان كسب الوزن شائعاً عند المرضى الذين تم ضبط السكر لديهم بشكل صارم في تجربة DCCT كما حدثت نوب نقص سكر الدم عندهم أكثر بثلاث مرات ورغم عدم وجود زيادة مرافقة في الوفيات أو الحوادث الوعائية الكبيرة الرئيسية أو العيوب العصبية والمعرفية فإن هذا الخطر الزائد لحدوث نقص سكر الدم قد يغير من نسبة مخاطر الضبط الجيد لسكر الدم إلى فوائده عند مرضى معينين. ولهذا قد تستطب المعالجة الأقل شدة عند:
  - المرضى الذين لديهم ضعف إدراك لنقص سكر الدم.
  - المرضى الذين لديهم مرض شديد في الأوعية الكبيرة (خاصة إذا كان لديهم قصة سابقة لاحتشاء العضلة القلبية أو الحادث الوعائي الدماغي).
  - المرضى المسنون جداً والضعفاء.
  - الأطفال الصغار جداً (قبل سن المدرسة).

أظهرت دراسة كبيرة عند المرضى المصابين بالنمط 2 من الداء السكري وهي دراسة UKPDS أن تواتر اختلاطات السكري يكون أقل وتطورها أبطأ في حال الضبط الجيد لسكر الدم والمعالجة الفعالة لفرط ضغط الدم بصرف النظر عن نمط المعالجة المستخدمة (انظر جداول EMB). وأشارت هذه الدراسة إلى أن HbA_{1c} المستهدف يجب أن يكون 7٪ أو أقل والضغط الدموي أقل من 80/140. وهذا الأمر يحتاج غالباً لاستخدام أدوية متعددة مع وجود مشكلة محتملة هي التزام المريض بالمعالجة.

EBM

النمط 2 من الداء السكري – دور ضبط ضغط الدم:

يمكن التقليل من الاختلاطات الوعائية الكبيرة والدقيقة في النمط 2 من الداء السكري عن طريق الضبط الصارم لضغط الدم ويكون الهدف هو ضغط الدم الأقل من 80/140 ملم زئبقي. قد يحتاج الأمر إلى إشراك عدة أدوية خافضة للضغط للوصول إلى المستويات المستهدفة.

EBM

النمط 2 من الداء السكري ـ دور ضبط ضغط الدم:

يمكن التقليل من الاختلاطات الوعائية الدقيقة في النمط 2 من الداء السكري عن طريق الضبط الصارم لسكر الدم (وسطى HbA_{1c} حوالى 7٪) باستخدام الأدوية الخافضة لسكر الدم الفموية أو الأنسولين.

الفيزيولوجيا المرضية:

يظهر (الجدول 32) بعضاً من الشذوذات الوظيفية والكيميائية الحيوية الكثيرة التي توجد في الداء السكري المزمن غير المضبوط بشكل جيد.

إن العلامة التشريحية المرضية الواسمة لاعتلال الأوعية الدقيقة السكري هي تسمك الغشاء القاعدي للأوعية الشعرية مع زيادة مرافقة في النفوذية الوعائية في كل الجسم. ويعتقد أن تطور المتلازمات السريرية المميزة لاعتلال الشبكية السكري واعتلال الكلية والاعتلال العصبي والتصلب العصيدي ينجم عن عوامل نسيجية وعضوية نوعية (تشريحية وديناميكية دموية واستقلابية) إضافية على الأذية الوعائية المعممة. على سبيل المثال إن زيادة نفوذية البطانة الشريانية في جدار الأوعية الكبيرة خاصة عندما تترافق مع فرط أنسولين الدم وفرط ضغط الدم سوف تزيد من ترسيب البروتينات الشحمية المكونة للعصيدة.

إن الآليات الدقيقة التي تربط فرط سكر الدم مع التغيرات الباثولوجية المستبطنة في المتلازمات السريرية لم يتم تحديدها بشكل كامل بعد، ولكن يعتقد أن الاستقلاب الزائد للغلوكوز إلى سوربيتول عن طريق مسلك البوليول Polyol له أهمية مركزية في الإمراض حيث أن التغيرات الديناميكية الدموية والبنيوية في الأوعية الشعرية وتغيرات النفوذية الوعائية قد أمكن منعها في الحيوانات المصابة بالداء السكري عن طريق المعالجة بأنواع مختلفة بنيوياً من مثبطات أنزيم مرجعة الألدوز Aldose-Reductase Inhibitors التي تثبط هذه العملية. إن ارتباط الغلوكوز Glycation مع البروتينات البنيوية وإنتاج نواتج نهائية متقدمة مرتبطة مع الغلوكوز وترسيبها في الأنسجة المختلفة إضافة إلى الأذية المحتملة المتواسطة بالجذور الحرة قد تشكل أساس بعض الشذوذات الوظيفية والبنيوية في الاختلاطات السكرية. كذلك فإن زيادة المستقلبات الناجمة عن تحلل السكر ضمن الخلية تساهم في تعزيز اصطناع الداي أسيل غليسرول diacylglycerol الذي تم الربط بينه (عن طريق تفعيل كيناز البروتين C) وبين الشذوذات الوظيفية المختلفة المذكورة في (الجدول 32).

الجدول 32: إمراض الاختلاطات الوعائية والعصبية في الداء السكري: الآليات المحتملة.

النتائج الكيميائية الحيوية لفرط سكر الدم:	
• الارتباط مع الغلوكوز بشكل غير أنزيمي Glycation.	• نفاد الإينوزيتول العضلى داخل الخلية.
• الإجهاد التأكسدي-الإرجاعي.	• زيادة اصطناع الداى أسيل غليسرول.
• زيادة نشاط مسلك البوليول.	• زيادة نشاط أنزيم كيناز البروتين C.
الشذوذات الوظيفية:	
• الاضطرابات الديناميكية الدموية.	• خلل الوظيفة البطانية.
• شذوذات جريان الدم والتخثر.	• زيادة نفوذية الأوعية الشعرية.
• فرط ضغط الدم في الأوعية الدقيقة.	

ومهما تكن آلية التأثير المؤذي الناجم عن فرط سكر الدم المديد فقد تبين أنه كلما كان تركيز غلوكوز الدم الإجمالي أقرب للحالة السوية كانت الشذوذات المذكورة في (الجدول 32) أقل عدداً وأخف شدة وقلّ حدوث المتلازمات السريرية الناجمة عن اعتلال الأوعية الدقيقة والكبيرة.

اعتلال الشبكية السكري DIABETIC RETINOPATHY

يعتبر اعتلال الشبكية السكري أشيع سبب للعمى عند البالغين بين عمر 30 و 65 سنة في الدول المتقدمة. وإن التخثير الضوئي للشبكية معالجة فعالة إذا أجري في مرحلة باكرة نسبياً عندما يكون المريض عادة ما زال خالياً من الأعراض. وهذا يعني أن الفحص الدوري لقعر العين مع توسيع الحدقتين بشكل كامل أمر إلزامي عند كل المرضى السكريين.

A. الإمراض:

يؤدي فرط سكر الدم إلى زيادة الجريان الدموي الشبكي والاستقلاب وله تأثيرات مباشرة على الخلايا البطانية الشبكية وما حول الخلايا والتي يؤدي فقدها إلى إضعاف التنظيم الذاتي الوعائي. وتكون النتيجة حدوث جريان دموي غير مسيطر عليه يزيد إنتاج المواد الفعالة وعائياً Vasoactive وتكاثر الخلايا البطانية، وهذا ما يؤدي إلى انغلاق الأوعية الشعرية. تؤدي هذه العملية إلى نقص أكسجة مزمن في الشبكية وتحريض إنتاج عوامل النمو بما فيها عامل النمو البطاني الوعائي Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). يعمل VEGF عن طريق كيناز البروتين C على تنبيه نمو الخلايا البطانية (مسبباً تشكل أوعية جديدة) ويزيد النفوذية الوعائية (مسبباً أذية نضحية Exudative Damage).

B. المظاهر السريرية:

إن المظاهر السريرية المميزة لاعتلال الشبكية السكري مذكورة في (الجدول 33). ويتنوع حدوث هذه المظاهر عند المرضى المختلفين. وتعتبر شذوذات السرير الوعائي الشعري التي لا تشاهد سريرياً أبكر هذه الآفات وهي تشمل توسع وانغلاق الأوعية الشعرية.

1. أمهات الدم المجهرية Microaneurysms:

تكون أمهات الدم المجهرية في معظم الحالات أبكر شذوذ سريري يمكن تحريه. وتبدو على شكل بقع دقيقة متفرقة مدورة ذات لون أحمر داكن قرب الأوعية الشبكية لكنها منفصلة عنها (انظر الشكل A17). تبدو أمهات الدم وكأنها نزوف دقيقة لكن الصور المأخوذة بعد حقن مستحضرات للشبكية تظهر أنها في الحقيقة أمهات دم دقيقة تنشأ بشكل رئيسي من النهاية الوريدية للأوعية الشعرية قرب مناطق انسداد الشعريات الدموية.

الجدول 33: المظاهر السريرية لاعتلال الشبكية السكري.	
• أمهات الدم المجهرية.	• تشكل أوعية جديدة.
• النزوف الشبكية.	• النزف أمام الشبكية.
• النضحات.	• نزف الزجاجي.
• بقع القطن والصوف.	• التليف.
• التبدلات الوريدية.	

2. النزوف *Haemorrhages*:

تحدث هذه النزوف بشكل وصفي في الطبقات العميقة للشبكية ولهذا تكون مدورة وذات شكل منتظم وتوصف بأنها نزوف نقطية dot (انظر الشكل A17). قد يكون من الصعب تمييز النزوف الصغيرة عن أمهات الدم المجهرية وغالباً ما يتم جمع الآفتين معاً بعبارة (بقع ونقط dots and blots). قد تحدث أيضاً النزوف السطحية ذات الشكل اللهبي خاصة إذا كان المريض مصاباً بفرط ضغط الدم.

A

B

C

D

الشكل 17: أمثلة عن إصابة العين في الداء السكري. A: اعتلال الشبكية السكري الخلفي يظهر وجود النزوف النقطية واللطخية مع القليل من النضحات القاسية. **B**: اعتلال البقعة السكري مع وجود حلقة من النضحات تحيط بالبقعة. **C**: اعتلال الشبكية السكري التكاثري يظهر وجود أوعية جديدة في الحواف العلوية والسفلية للقرص البصري. **D**: ندبات التخثير الضوئي في الشبكية المعالجة بواسطة الليزر.

3. *النضحات Exudates:*

وهي مميزة لاعتلال الشبكية السكري ويختلف حجمها من بقع صغيرة إلى لطخات كبيرة متحدة، وتميل للحدوث بشكل خاص في المنطقة المحيطة بالبقعة Perimacular (انظر الشكل B17). تنجم هذه النضحات عن تسرب البلازما من الشعريات الشبكية الشاذة وتغطي مناطق التنكس العصبوني.

4. *بقع القطن والصوف Cotton Wool Spots:*

تشابه هذه الآفات البقع المشاهدة في فرط ضغط الدم وتحدث أيضاً بشكل خاص ضمن مسافة من القرص البصري قدرها خمسة أضعاف قطر القرص، وهي تمثل انسدادات شرينية مسببة إقفار الشبكية لذلك تعتبر مظهراً لاعتلال الشبكية السكري قبل التكاثري، وتشاهد غالباً في اعتلال الشبكية المترقي بسرعة أو مترافقة مع فرط ضغط الدم غير المضبوط.

5. *شذوذات الأوعية الدقيقة داخل الشبكية:*

إن شذوذات الأوعية الدقيقة داخل الشبكية (IRMA) هي أوعية شعرية متوسعة متعرجة تمثل الأوعية الشعرية السالكة المتبقية في منطقة انسدت معظم الأوعية الشعرية فيها.

6. *تشكل الأوعية الجديدة (التوعي الحديث) Neovascularisation:*

قد تنشأ الأوعية الجديدة من الدوران الوريدي المتوضع على القرص البصري أو الشبكية استجابة لمناطق الإقفار الشبكي. إن أبكر مظاهرها هو الحُزيمات Tufts الناعمة من الأوعية الدقيقة التي تشكل أقواساً على سطح الشبكية (انظر الشكل C17). ومع نمو الأوعية الجديدة فقد تمتد للأمام باتجاه الجسم الزجاجي. تكون هذه الأوعية هشة ونفوذة وقابلة للتمزق مسببة نزفاً قد يكون داخل الشبكية أو أمام الشبكية (تحت الجسم الزجاجي) أو داخل الزجاجي. وتحرض المواد المصلية المتسربة من هذه الأوعية الجديدة حدوث تفاعل نسيجي ضام والتهاب الشبكية التكاثري Retinitis Proliferans الذي يظهر في البداية على شكل ضباب غيمي أبيض اللون بين شبكة الأوعية الجديدة، ومع امتداد التهاب الشبكية التكاثري فإن الأوعية الجديدة قد تنسد وتغطى الشبكية المحيطة بصفيحة بيضاء كثيفة. وفي هذه المرحلة يكون النزف أقل شيوعاً لكن قد يحدث انفصال الشبكية بسبب تقلص الالتصاقات بين الزجاجي والشبكية.

7. *التبدلات الوريدية:*

تشمل هذه التبدلات التوسع الوريدي (وهو مظهر مبكر يدل على الأرجح على زيادة الجريان الدموي) والتبدلات الخرزية Beading (تبدلات في قطر الأوردة تشبه النقانق) وزيادة التعرج متضمنة (البحيرات الملتفة Oxbow Lakes) أو العرى Loops. وتشير هذه التبدلات الأخيرة على توقف الإرواء الشعري الواسع وهي مظهر لاعتلال الشبكية قبل التكاثري المتقدم.

C. التصنيف Classification:

إن تصنيف اعتلال الشبكية التكاثري بناء على إنذار الرؤية واستطبابات الإحالة إلى الاختصاصي مبين في (الجدول 34).

إن أمهات الدم المجهرية وشذوذات الأوردة والنزوف اللطخية الصغيرة والنضحات المتوضعة في المحيط لا تؤثر على الرؤية إلا إذا ترافقت مع وذمة البقعة في منطقة البقعة أو ما حولها وهذا الأمر ليس من السهل تحريه بتنظير العين لكن يجب الشك به خاصة إذا كان هناك ضعف في حدة الإبصار مترافق مع اعتلال الشبكية المحيطي غير التكاثري دون موجودات مرضية ملحوظة أخرى.

الجدول 34: تصنيف اعتلال الشبكية السكري اعتماداً على إنذار الرؤية.

نمط اعتلال الشبكية	الإنذار	العمل المطلوب
اعتلال الشبكية غير التكاثري دون اعتلال البقعة:		
التوسع الوريدي: المحيطي: أمهات الدم المجهرية. النزوف اللطخية. النضحات.	لا يوجد تهديد مباشر للرؤية.	تعزيز ضبط غلوكوز الدم والشحوم وضغط الدم. النصيحة بإيقاف التدخين والإقلال من تناول الكحول. المراقبة الدقيقة، أي إجراء تنظير قعر العين مع توسيع الحدقتين كل 6-12 شهراً. استشارة الأخصائي إذا زادت سرعة الترقي بشكل هام.
اعتلال البقعة:		
النضح. النزف. الإقفار. وذمة البقعة.	مهدد للرؤية.	استشارة رأي الأخصائي. المراجعة الطبية لعوامل الخطورة وضبط سكر الدم وضغط الدم ومستويات الشحوم.
اعتلال الشبكية قبل التكاثري:		
العرى الوريدية مع منظر الخرز. مجموعات أو صفائح من أمهات الدم المجهرية والنزوف اللطخية الصغيرة و/أو النزوف الشبكية الكبيرة. شذوذات الأوعية الدقيقة داخل الشبكية. بقع القطن والصوف متعددة. وذمة البقعة مع نقص القدرة البصرية. النضحات حول البقعة مع أو دون وجود نزوف شبكية من أي حجم.	مهدد للرؤية.	استشارة رأي الأخصائي. في هذه المرحلة قد يؤدي التخفيض السريع لغلوكوز الدم إلى تفاقم اعتلال الشبكية بشكل حاد مع ظهور بقع القطن والصوف وزيادة عدد النزوف. وقد يكون من الأسلم تخفيض غلوكوز الدم بالتدريج على مدى عدة شهور.
اعتلال الشبكية التكاثري:		
النزف أمام الشبكية. تشكل أوعية جديدة. التليف. اعتلال البقعة النضحي.	مهدد للرؤية.	إن المراجعة السريعة والمعالجة الفورية من قبل الأخصائي أمر إلزامي.

قد تكون الأوعية الجديدة لاعرضية حتى تحدث الأعراض البصرية من وجود العوائم Floaters أو فقد الرؤية الحاد الناجم عن نزف الزجاجي أو النزف أمام الشبكية، ورغم أن هذا النزف يشفى عادة فإن خطر النكس يكون مرتفعاً، وكلما كان النزف أكثر تواتراً كان الشفاء أقل وأبطأ. قد يتداخل النسيج الليفي بشكل خطير مع الرؤية عن طريق حجب الشبكية و/أو إحداثه نزفاً شبكياً إضافياً و انفصالاً في الشبكية.

D. الوقاية:

1. ضبط سكر الدم:

إن ضبط سكر الدم الجيد خاصة في السنوات الأولى بعد تطور الداء السكري ينقص خطر تطور اعتلال الشبكية. إن التشخيص الباكر الذي تتبعه معالجة فعالة أمر هام خاصة عند مرضى النمط 2 من الداء السكري حيث يراجع 30٪ منهم باعتلال شبكية موجود مسبقاً وعند آخرين لا يتم تشخيص اعتلال الشبكية إلا عندما يتم تحويل المريض للطبيب الاختصائي بعد سنوات من المعالجة غير الفعالة للنمط 2 من الداء السكري. يحرض فرط سكر الدم فرط الإرواء Hyperperfusion في الشبكية لذلك فإن التخفيض السريع لغلوكوز الدم قد يسبب تدهوراً بدئياً لاعتلال الشبكية بسبب إحداثه لنقص تروية نسبي ولهذا السبب يجب أن يكون تحسين ضبط سكر الدم بشكل متدرج. إن معدل ترقي اعتلال الشبكية ما يزال أبطأ بشكل هام عند المرضى المعالجين بشكل مكثف مقارنة مع مجموعة الشاهد الموافقة. وإن تخفيض ضغط الدم له فائدة مثبتة عند المرضى المصابين بفرط ضغط الدم.

2. التحري Screening:

إن التحري المنتظم عن اعتلال الشبكية أمر ضروري عند كل المرضى السكريين لكن له أهمية خاصة عند المرضى الذين لديهم عوامل خطورة. وتشمل هذه العوامل البداية الباكرة للداء السكري وطول مدته وفرط ضغط الدم والضبط السيئ لسكر الدم والحمل واستخدام حبوب منع الحمل الفموية والتدخين واستهلاك الكحول الشديد ووجود دلائل على اعتلال الأوعية الدقيقة في مكان آخر خاصة عند المرضى المصابين باعتلال الأعصاب والبيلة البروتينية. يجب إجراء التحري من قبل أشخاص مدربين وفق برنامج منظم ومدقق ويمكن للطبيب الممارس العام أن يقوم بإجراء التحري إذا كان له خبرة كافية أو يجريه مصحح البصر Optometrist المدرّب. إن الخيارات المفضلة هي أنظمة التصوير الرقمي أو تنظير العين بواسطة الفحص المجهري البيولوجي المجسّم Stereo Biomicroscopy. وتبقى المشكلة أن العديد من الأشخاص المصابين بالداء السكري لا يحضرون لإجراء التحري وبالتالي لا يخضعون للإشراف الدوري.

E. التدبير:

يمكن معالجة اعتلال الشبكية التكاثري واعتلال الشبكية غير التكاثري الشديد بواسطة التخثير الضوئي الشبكي الذي أظهر أنه ينقص فقد الرؤية الشديد بنسبة 85٪ واعتلال البقعة بنسبة 50٪.

يستخدم التخثير الضوئي من أجل:

- تخريب مناطق الإقفار الشبكي (حيث يعتقد أن هذه المناطق تلعب دوراً رئيسياً في تطور تكون الأوعية الجديدة) وإنقاص إنتاج عامل النمو (مثل VEGF).
- القيام بسد تسرب أمهات الدم المجهرية وإنقاص وذمة البقعة.
- القيام بسد الأوعية الجديدة مباشرة على سطح الشبكية (ولكن ليس على القرص البصري).

يستخدم التخثير الضوئي بليزر الأرغون الأخضر عادة للتخثير الضوئي الشامل للشبكية لكن الليزر ثنائي الصمام Diode Laser يستخدم أيضاً لعلاج وذمة البقعة. إن هذا الإجراء البسيط يمكن أن يجرى تحت التخدير الموضعي وهو ذو مخاطر قليلة إذا أجري بأيد خبيرة ويمكن أن يكون فعالاً جداً. يؤدي التخثير الضوئي الشامل للشبكية إلى التخلص من الأوعية الجديدة مع المحافظة على الرؤية عند نسبة تصل إلى 90٪ من المرضى الذين لديهم أوعية جديدة على الشبكية و/أو القرص البصري، كذلك تعالج وذمة البقعة بنجاح عند العديد من المرضى بواسطة المعالجة البؤرية بالليزر. يجب مراقبة المرضى بانتظام للتحري عن تطور المزيد من الأوعية الجديدة و/أو اعتلال البقعة . قد تسبب ندبات التخثير الضوئي الشديد فقداناً هاماً لساحة الرؤية وهذا قد يتداخل مع القدرة على القيادة وينقص الرؤية الليلية.

يمكن اللجوء لاستئصال الزجاجية Vitrectomy أيضاً في بعض الحالات المختارة عند المصابين إصابة عينية سكرية شديدة الذين يكون فقد الرؤية لديهم ناجماً عن نزف الزجاجي المتكرر الذي لم يتراجع أو عن انفصال الشبكية التالي لالتهاب الشبكية التكاثري.

قد تترافق الأنماط الأكثر شدة من اعتلال الشبكية مع تطور أوعية جديدة على السطح الأمامي للقزحية (احمرار القزحية Rubeosis Iridis). وهذه الأوعية قد تسد زاوية النزح في العين موقفة تدفق الخلط المائي ومسببة الزرق الثانوي. إن طريقة التدبير الرئيسية هي الوقاية من امتداد الاحمرار بواسطة التخثير الضوئي الباكر الشامل للشبكية.

الأسباب الأخرى لفقد الرؤية عند الأشخاص المصابين بالداء السكري:
OTHER CAUSES OF VISUAL LOSS IN PEOPLE WITH DIABETES:

ينجم حوالي 50٪ من فقد الرؤية عند الأشخاص المصابين بالنمط 2 من الداء السكري عن أسباب أخرى غير اعتلال الشبكية السكري وتشمل هذه الأسباب تنكس البقعة المرتبط بالعمر وانسداد الوريد الشبكي والانسداد الشرياني الشبكي واعتلال العصب البصري الإقفاري غير الشرياني والزرق. وهذه الحالات يجب توقعها عند هذه المجموعة من المرضى لأنها ترتبط مع عوامل الخطورة الوعائية القلبية (مثل فرط ضغط الدم وفرط شحميات الدم والتدخين) التي تكون شائعة عند المرضى المصابين بالنمط 2 من الداء السكري.

الساد Cataract:

الساد هو وجود عتامة دائمة في العدسة ويعتبر أشيع سبب لتدهور الرؤية عند الكهول. تتسمك العدسة وتحدث عتامة فيها مع تقدم العمر وتؤدي الأذية الاستقلابية المتزايدة على العدسة عند الأشخاص السكريين إلى تسريع هذه التغيرات وحدوثها بشكل باكر. وفي حالات نادرة جداً يحدث نمط من الساد نوعي للداء السكري عند المرضى الشبان المصابين بالداء السكري غير المضبوط بشكل جيد ويدعى هذا النمط ساد رقاقة الثلج Snow-Flake Cataract وهو لا يؤثر على الرؤية عادة لكنه يميل لجعل فحص قعر العين صعباً.

إن استطبابات استخراج الساد مشابهة للاستطبابات عند الأشخاص غير السكريين وتعتمد على درجة ضعف الرؤية الناجم عن الساد. وهناك استطباب آخر في الداء السكري وهو عدم القدرة على التقييم الكافي لقعر العين أو إجراء معالجة الشبكية بالليزر. إن طريقة استئصال الساد خارج المحفظة هي المفضلة في الداء السكري مع زرع عدسة داخل العين.

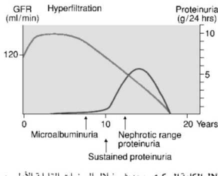
اعتلال الكلية السكري DIABETIC NEPHROPATHY

إن اعتلال الكلية السكري سبب هام للمراضة والوفيات، وهو الآن أحد أشيع أسباب الفشل الكلوي في المرحلة النهائية في الدول المتقدمة. وبما أنه يحدث مع باقي الاختلاطات الوعائية الدقيقة والوعائية الكبيرة لذلك يكون التدبير صعباً عادة وتكون فوائد الوقاية كبيرة جداً.

يحدث اعتلال الكلية السكري عند حوالي 30٪ من المرضى المصابين بالنمط 1 من الداء السكري بعد 20 عاماً من الإصابة لكن الخطر بعد هذه الفترة يهبط إلى أقل من 1٪ سنوياً، ومنذ البداية لا يكون الخطر متساوياً عند كل المرضى (انظر الجدول 35). وتقترح المعلومات الوبائية أن نسبة الحدوث الإجمالي في انخفاض بعد أن تحسنت معايير الضبط.

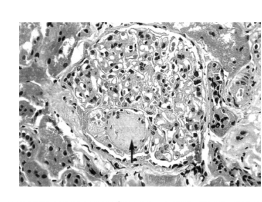
تم إظهار نمط ترقي الشذوذات الكلوية في الداء السكري تخطيطياً في (الشكل 18). إن أول التغيرات من الناحية الباثولوجية (تشاهد عند ظهور البيلة الألبومينية الزهيدة) هي تسمك الغشاء القاعدي الكبيبي وتراكم مادة المطرس Matrix في مسراق الكبيبة Mesangium ويحدث لاحقاً ترسبات عقيدية (انظر الشكل 19) مميزة ويسوء تصلب الكبيبات (تتطور بيلة بروتينية غزيرة) حتى تفقد الكبيبات بشكل مُترقٍ وتتدهور الوظيفة الكلوية.

الجدول 35: عوامل الخطورة لتطور اعتلال الكلية السكري.	
• الضبط السيئ لغلوكوز الدم.	• فرط ضغط الدم الموجود مسبقاً.
• طول مدة الإصابة بالداء السكري.	• القصة العائلية لاعتلال الكلية السكري.
• وجود اختلاطات وعائية دقيقة أخرى.	• القصة العائلية لفرط ضغط الدم.
• الإثنية Ethnicity (مثل العروق الآسيوية، هنود البيما).	



الشكل 18: القصة الطبيعية لاعتلال الكلية السكري. يحدث خلال السنوات القليلة الأولى من الإصابة بالنمط 1 من الداء السكري فرط الترشيح Hyperfiltration الذي ينحدر بشكل خفيف وثابت للعودة إلى قيمته السوية بعد 10 سنوات تقريباً، تحدث بيلة بروتينية ثابتة بعد حوالي 10 سنوات وتصل إلى المجال النفروزي عند السنة 14 تقريباً، وتستمر الوظيفة الكلوية بالانحدار وتصل إلى المرحلة النهائية في السنة 16 تقريباً.

تعتبر البيلة الألبومينية الزهيدة (انظر الجدول 36) مشعراً هاماً لخطر تطور اعتلال الكلية السكري الواضح رغم أنها توجد أيضاً في حالات أخرى، ولهذا السبب يعوَّل على البيلة الألبومينية الزهيدة كمشعر لاعتلال الكلية السكري بشكل أكبر خلال 10 سنوات من الإصابة بالنمط 1 من الداء السكري (سوف تتطور غالبية الحالات إلى اعتلال كلوي واضح خلال 10 سنوات أخرى)، في حين يعوَّل عليها بشكل أقل عند المرضى الكهول المصابين بالنمط 2 من الداء السكري الذين قد تكون البيلة الألبومينية الزهيدة ناجمة عندهم عن أمراض أخرى. إن البيلة الألبومينية المزدادة بسرعة أو المترافقة مع فرط ضغط الدم أكثر احتمالاً لأن تكون ناجمة عن اعتلال الكلية السكري الباكر.



الشكل 19: تصلب الكبيبات السكري العقيدي. يوجد تسمك في الأغشية القاعدية مع امتداد مسراق الكبيبة وعقيدة كيميلستيل-ويلسون (السهم).

الجدول 36: التحري عن البيلة الألبومينية الزهيدة.

- تكشف اعتلال الكلية في النمط 1 من الداء السكري، وهي مشعر مستقل لمرض الأوعية الكبيرة في النمط 2 من الداء السكري.
- تشمل عوامل الخطورة زيادة ضغط الدم وضبط سكر الدم السيئ والتدخين.
- تقاس على شكل معدل طرح الألبومين (AER) بما يعادل 20–200 مكروغرام/دقيقة (30–300 ملغ/24 ساعة)، وتحتاج إلى جمع البول خلال فترة محددة (خلال الليل أو خلال 24 ساعة).
- يمكن لعينة البول العشوائية أن تقدر نسبة الألبومين البولي إلى كرياتينين البول (3–30 ملغ/ملمول) (القيم الشاذة: الذكر > 2.5 والأنثى > 3.5).

عند من يجري التحري:

- يتم إجراء التحري في النمط 1 من الداء السكري سنوياً ابتداءً من السنة الخامسة بعد التشخيص.
- يتم إجراء التحري في النمط 2 من الداء السكري سنوياً ابتداءً من وقت التشخيص.

الاختبارات الشاذة:

- تأكد من عدم القيام بتمرين مجهد حديث (24 ساعة) أو وجود الحمى أو قصور القلب أو الخمج البولي أو التهاب البروستات أو الحيض.
- تأكد من المراقبة مرتين خلال 3–6 شهور.
- ابحث عن وجود فرط ضغط الدم (أو زيادة ضغط الدم ضمن المجال الطبيعي).

إذا وجد دليل على اعتلال الكلية الوشيك فإنه يجب بذل جهود كبيرة لإنقاص خطر تقدم الحالة عن طريق:

- تحسين ضبط غلوكوز الدم.
- إنقاص ضغط الدم بشكل هجومي.
- البدء بالمعالجة بمثبط الأنزيم المحوِّل للأنجيوتنسين (ACE-I) (انظر جدول EBM).

أظهرت مثبطات ACE أنها ذات فوائد أكبر من مجرد تخفيض ضغط الدم الذي يمكن الحصول عليه باستخدام أدوية أخرى. وقد أظهرت دراسات حديثة فوائد مماثلة باستخدام ضواد Antagonists مستقبل الأنجيوتنسين II. قد يكون هناك مشاكل خاصة عند استخدام أي منها في اعتلال الكلية السكري بسبب فرط بوتاسيوم الدم وتضيق الشريان الكلوي. ويمكن أن تكون ضواد الكالسيوم غير الداي هيدروبيريدين (الديلتيازم ـ الفيراباميل) بدائل مناسبة في مثل هذه الحالات.

يصبح ضبط السكري صعباً مع ترقي اعتلال الكلية ويجب منع المعالجة بالميتفورمين عندما يصبح كرياتينين المصل أعلى من 150 مكرو مول/ل لأن خطر الحماض اللبني يزداد. ويجب استبدال مركبات السلفونيل يوريا طويلة التأثير بالأدوية قصيرة التأثير التي يتم استقلابها أكثر من طرحها.

EBM

البيلة الألبومينية الزهيدة ــ دور مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين:

تشير البيلة الألبومينية الزهيدة في النمط 1 من الداء السكري إلى وجود اعتلال الكلية السكري، ويجب أن تعالج بمثبطات ACE بصرف النظر عن كون ضغط الدم مرتفعاً أم لا.

قد تفيد معالجة الإعاضة الكلوية المرضى المصابين بالداء السكري في مرحلة أبكر من باقي المرضى المصابين بالفشل الكلوي في المراحل النهائية، رغم أنها قد تشكل صعوبات إضافية. إن زرع الكلية يمكن أن يحسن الحياة بشكل دراماتيكي عند العديد من المرضى رغم استمرار ترقي مرض الأوعية الدموية الكبيرة المسبب لقصور القلب ومرض الأوعية المحيطية وكذلك استمرار مرض الأوعية الدموية الدقيقة المسبب لاعتلال الأعصاب واعتلال الشبكية. إن ترقي اعتلال الكلية السكري الناكس في الطعم الغيري Allograft بطيء جداً عادة ولا يشكل مشكلة خطيرة. إن مرض القلب الإكليلي هو السبب الرئيسي للموت. يمكن لزرع البنكرياس (الذي يجرى عادة بنفس الوقت الذي يجرى فيه زرع الكلية) أن يؤدي إلى الاستغناء عن الأنسولين كما يمكن له أن يبطئ أو يعكس مرض الأوعية الدقيقة لكن التزويد بالأعضاء محدود جداً وهذا الإجراء متوافر لعدد قليل فقط.

اعتلال الأعصاب السكري DIABETIC NEUROPATHY

إن اعتلال الأعصاب السكري اختلاط شائع وباكر نسبياً يصيب حوالي 30٪ من مرضى الداء السكري. ورغم أنه قد يسبب عجزاً شديداً عند بعض المرضى فإنه يكون لا عرضياً عند غالبية المرضى. وهو يحدث مثل اعتلال الشبكية السكري نتيجة للاضطراب الاستقلابي ويرتبط انتشاره مع مدة الداء السكري ودرجة الضبط الاستقلابي. ورغم وجود أدلة على إصابة الجملة العصبية المركزية في الداء السكري طويل الأمد فإن التأثير السريري للداء السكري يتظاهر بشكل رئيسي في الجملة العصبية المحيطية.

A. الباثولوجيا:

إن المظاهر الباثولوجية الرئيسية مذكورة في (الجدول 37)، وهي يمكن أن تحدث في الأعصاب الحركية أو الحسية أو المستقلة.

B. التصنيف:

تم وضع تصانيف مختلفة لاعتلال الأعصاب السكري، ويظهر (الجدول 38) أحد هذه التصانيف. ولا يوجد من هذه التصانيف المفترضة ما هو مرضٍ بشكل كامل لأن الأعصاب الحركية والحسية والمستقلة قد تصاب بتشاركات مختلفة وبالتالي تحدث متلازمات سريرية مختلطة عادة.

الجدول 37: اعتلال الأعصاب السكري – الباثولوجيا النسيجية.

- التنكس المحواري للألياف الميالينية (النخاعينية) وغير الميالينية.
  - الباكر: انكماش المحوار.
  - المتأخر: التشدّف المحواري، التجدد.
- تسمك الصفيحة القاعدية لخلايا شوان.
- زوال الميالين القطعي واللطخي.
- تسمك الغشاء القاعدي والخثرات الدقيقة في الأوعية الشعرية داخل العصب.

الجدول 38: تصنيف اعتلال الأعصاب السكري.	
اعتلال الأعصاب الجسدية Somatic:	
• اعتلال الأعصاب Polyneuropathy:	
المتناظر: يكون حسياً وقاصياً بشكل رئيسي.	
غير المتناظر: يكون حركياً ودانياً بشكل رئيسي (يشمل الضمور العضلي).	
• اعتلال العصب الأحادي (يشمل التهاب الأعصاب المتعددة).	
اعتلال الأعصاب الحشوية (المستقلة):	
• القلبية الوعائية.	• المعرِّقة Sudomotor.
• المعدية المعوية.	• المغيرة للقطر الوعائي Vasomotor.
• البولية التناسلية.	• الحدقية.

C. المظاهر السريرية:

1. اعتلال الأعصاب الحسية المتناظر *Symmetrical Sensory Polyneuropathy:*

غالباً ما يكون لاعرضياً، وأشيع العلامات التي تشاهد بالفحص السريري هي نقص إدراك حس الاهتزاز في القسم القاصي واختلال كل أشكال الحس الأخرى يأخذ توزع الجورب والقفاز وفقد المنعكسات الوترية في الطرفين السفليين. تسيطر الشذوذات الحسية على الصورة السريرية وتشمل الأعراض المذل Paraesthesia في القدمين ونادراً في اليدين والألم في الطرفين السفليين (ألم كليل موجع و/أو طاعن، يسوء في الليل ويشعر به بشكل رئيسي في الوجه الأمامي للساقين) وحس الحرق في أخمص القدمين وفرط الحس الجلدي والمشية الشاذة (تكون على قاعدة واسعة بشكل شائع) وتترافق غالباً مع حس النمل (الاخدرار) في القدمين. يتطور ضعف العضلات وهزالها في الحالات المتقدمة فقط لكن خلل وظيفة الأعصاب الحركية تحت السريري أمر شائع.

قد تصبح أصابع القدم مخلبية مع هزال العضلات بين العظام وهذا يؤدي إلى زيادة الضغط على الوجوه الأخمصية لرؤوس أمشاط القدم مع تطور أثفان جلدية في هذه المناطق وفي نقاط الضغط الأخرى. تظهر الاختبارات الفيزيولوجية الكهربائية بطء النقل الحسي والحركي وتكون اختبارات التحسس للاهتزاز والعتبات الحرارية شاذة. يسبب اعتلال الألياف العصبية الصغيرة المنتشر تغيراً في إدراك الألم والحرارة وتترافق مع اعتلال الأعصاب المستقلة العرضي وتشمل المظاهر المميزة قرحات القدم والاعتلال المفصلي العصبي لشاركوت Charcot Neuroarthropathy.

2. اعتلال الأعصاب الحركية السكري غير المتناظر *Asymmetrical motor diabetic neuropathy:*

يسمى أحياناً الضمور العضلي السكري Diabetic Amyotrophy وهو يتظاهر على شكل ضعف شديد ومترق مع هزال العضلات الدانية في الطرفين السفليين (وأحياناً في الطرفين العلويين). وهو يترافق بشكل شائع مع ألم شديد يتم الشعور به بشكل رئيسي في الوجه الأمامي للساق كما أن فرط الحس Hyperaesthesia والمذل شائعان. قد يحدث في بعض الأحيان أيضاً فقد واضح في الوزن (الدنف الاعتلالي العصبي Neuropathic Cachexia). قد يبدو المريض عليلاً بشدة وقد لا يكون قادراً على النهوض من فراشه. يمكن أن تغيب المنعكسات الوترية في المناطق

المصابة، وقد تكون الاستجابات الأخمصية بالانبساط في بعض الأحيان كما يرتفع بروتين السائل الدماغي الشوكي غالباً. يعتقد أن هذه الحالة تشمل حدوث احتشاء حاد في العصبونات المحركة السفلية في الضفيرة القطنية العجزية. ويجب نفي الآفات الأخرى التي تصيب هذه الضفيرة مثل الأورام وداء القرص القطني. ورغم أن الشفاء يحدث عادة خلال 12 شهراً فإن بعض العجز يصبح دائماً. إن التدبير داعم بشكل رئيسي.

3. اعتلال العصب الأحادي Mononeuropathy:

قد تتأثر الوظيفة الحسية أو الحركية ضمن عصب وحيد محيطي أو قحفي وعلى العكس من الترقي البطيء لاعتلال الأعصاب المستقلة واعتلال الأعصاب المتناظر القاصي فإن اعتلالات الأعصاب الأحادية تكون شديدة وسريعة البداية وهي تشفى في النهاية. أشيع الأعصاب التي تصاب هي العصبان القحفيان الثالث والسادس ويؤدي ذلك إلى الشفع، والعصب الوركي والعصب الفخذي. وفي حالات نادرة تؤدي إصابة أعصاب وحيدة أخرى إلى الخزل Paresis والمذل في الصدر والجذع (اعتلال الجذور العصبية الجذعية Truncal Radiculopathies). تصيب الشلول الناجمة عن انضغاط العصب بشكل شائع العصب المتوسط وتعطي الصورة السريرية لمتلازمة انضغاط نفق الرسغ، ويصاب العصب الزندي بشكل أقل شيوعاً. يسبب انضغاط العصب المأبضي الوحشي أحياناً هبوط القدم.

4. اعتلال الأعصاب المستقلة Autonomic neuropathy:

لا يترافق اعتلال الأعصاب المستقلة بالضرورة مع اعتلال الأعصاب الجسدية المحيطية. قد تصاب بشكل بارز الأعصاب الودية أو اللاودية في جهاز واحد أو أكثر. ورغم أن اعتلال الأعصاب المستقلة يمكن أن يصيب فعلياً كل أجهزة الجسم عند مريض واحد لكن تميل الإصابة لأن تكون متفرقة. إن الأعراض والعلامات الناجمة عن اعتلال الأعصاب المستقلة للأجهزة المختلفة مذكورة في (الجدول 39). أما اختبارات الوظيفة المستقلة فمذكورة في (الجدول 40). إن علاقة تطور اعتلال الأعصاب المستقلة مع الضبط الاستقلابي السيء أقل وضوحاً من اعتلال الأعصاب الجسدية ونادراً ما يؤدي تحسين الضبط الاستقلابي إلى تحسين الأعراض. يموت 30–50٪ من المرضى خلال 10 سنوات من تطور الأعراض الواضحة لاعتلال الأعصاب المستقلة ومعظم الوفيات تنجم عن التوقف القلبي التنفسي المفاجئ الذي لا يعرف سببه. إن المرضى الذين لديهم هبوط ضغط الدم الوضعي (هبوط الضغط الانقباضي بمقدار 20 مل زئبقي أو أكثر عند الوقوف من وضعية الاستلقاء) لديهم أعلى نسبة وفيات لاحقة.

5. خلل وظيفة النعوظ Erectile dysfunction:

يصيب فشل النعوظ (العنانة Impotence) 30٪ من الذكور المصابين بالداء السكري ويكون غالباً متعدد العوامل. ورغم أن اعتلال الأعصاب والأسباب الوعائية شائعة فإن العوامل السيكولوجية بما فيها الاكتئاب والقلق ونقص الشبق Lipido قد تكون مسؤولة جزئياً. قد يسبب الكحول والأدوية الخافضة لضغط الدم مثل المدرات الثيازيدية وضواد المستقبلات الأدرينية بيتا (حاصرات β) خلل الوظيفة الجنسية وفي حالات نادرة قد يكون لدى المريض سبب صماوي مثل عوز التستوستيرون أو فرط برولاكتين الدم.

D. التدبير:

إن تدبير اعتلالات الأعصاب المحيطية الحسية الحركية والمستقلة مذكور باختصار في (الجدول 41).

الجدول 39: المظاهر السريرية لاعتلال الأعصاب المستقلة.

القلبية الوعائية:

- هبوط ضغط الدم الوضعي.
- تسرع القلب أثناء الراحة.
- سرعة القلب الثابتة.

المعدية المعوية:

- عسر البلع الناجم عن ونى Atony المري.
- امتلاء البطن والغثيان والإقياء والسكري غير الثابت بسبب تأخر إفراغ المعدة (الخزل المعدي Gastroparesis).
- إسهال ليلي ± سلس برازي.
- إمساك بسبب ونى الكولون.

البولية التناسلية:

- صعوبة التبول، سلس البول، الخمج المتكرر الناجم عن المثانة الوانية.
- العنانة والدفق الرجوعي.

المعرِّقة:

- التعرق الذوقي Gustatory Sweating.
- التعرق الليلي دون نقص سكر الدم.
- اللاعرقية، شقوق في القدمين.

المغيِّرة لقطر الأوعية (الوعائية الحركية):

- الشعور بالبرودة في القدمين بسبب فقد الاستجابات المغيِّرة لقطر الأوعية في الجلد.
- وذمة الأجزاء الدانية ناجمة عن فقد المقوية المغيِّرة لقطر الأوعية وزيادة النفوذية.
- تشكل الفقاعات.

الحدقية:

- نقص حجم الحدقة.
- عدم الاستجابة لموسعات الحدقة.
- تأخر أو غياب الاستجابة للضوء.

الجدول 40: اختبارات الوظيفة القلبية الوعائية المستقلة.

اختبارات المنعكس القلبي الوعائي البسيطة:

- اختلاف سرعة القلب أثناء التنفس العميق.
- استجابة سرعة القلب للوقوف.
- تغيرات سرعة القلب أثناء مناورة فالسلفا.
- استجابة ضغط الدم للوقوف.
- استجابة ضغط الدم لقبض اليد الثابت.

اختبارات أخرى:

- تحسس المنعكس الضغطي باستخدام التحليل الطيفي لطاقة سرعة القلب.
- تحليل Time-domain لتبدلات سرعة القلب وضغط الدم.
- تفريسة MIBG (meta-iodobenzylguanidine) للقلب.

الجدول 41: تدبير اعتلالات الأعصاب المحيطية الحسية الحركية والمستقلة.

الحالة	التدبير
الألم والمذل الناجمان عن اعتلالات الأعصاب الجسدية المحيطية	المعالجة المركّزة بالأنسولين (ضبط سكر الدم الصارم). مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة (الأميتربتلين، الإيميبرامين). مضادات الاختلاج (الكاربامازبين، الفينتوئين، الغابابنتين). الكابسايسين Capsaicin (موضعي).
هبوط ضغط الدم الوضعي	الجوارب الداعمة. الفلودروكورتيزون. شادات Agonists المستقبلات الأدرينية ألفا (الميدودرين*). الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs).
خزل المعدة	شادات الدوبامين (الميتوكلوبراميد، الدومبيريدون). الإريثروميسين.
الإسهال	اللوبيراميد. المضادات الحيوية واسعة الطيف. الكلونيدين. الأوكتريوتيد.
الإمساك	الملينات المنبهة (السنا Senna).
المثانة الوانية	القثطرة الذاتية المتقطعة.
التعرق الشديد	الأدوية مضادة الكولينات (البروبانثيلين، البولدين*). الكلونيدين. الأدوية الموضعية مضادة المسكارين (الغليكوبيرولات)*.
خلل وظيفة النعوظ (العنانة)	مثبط الفوسفوداى أستيراز (السيلدينافيل Sildenafil). حقن البابافيرين أو البروستاغلاندين E1 (البروستاديل) ضمن الجسم الكهفي. أجهزة الانتفاخ المفرّغة Vacuum Tumescence Devices. بدائل القضيب المزروعة. النصحية السيكولوجية.

* يستخدم عند مرضى محددين فقط.

القدم السكرية THE DIABETIC FOOT

تعتبر القدم مكاناً شائعاً للاختلاطات عند المرضى المصابين بالداء السكري ولهذا السبب فإن العناية بها أمر له أهمية كبيرة. يظهر (الجدول 42) المظاهر السريرية للقدم السكرية.

إن النخر النسيجي في الأقدام سبب شائع لقبول المرضى السكريين في المشفى، وتكون مثل هذه القبولات مديدة وتنتهي غالباً بالبتر Amputation.

A. السببيات:

تحدث تقرحات القدم نتيجة للرض (غالباً ما يكون الرض عادياً) عند وجود اعتلال الأعصاب و/أو مرض الأوعية المحيطية مع الخمج الذي يحدث كظاهرة ثانوية تالية لتقرح البشرة الواقية، وفي معظم الحالات تكون المكونات الثلاثة متورطة لكن قد يكون اعتلال الأعصاب أو الإقفار بارزين في بعض الحالات. تمت المقارنة بين المظاهر السريرية لهذين النمطين من القدم السكرية في (الجدول 42). يعتبر الإقفار الصرف مسؤولاً عن القليل من قرحات القدم عند المرضى المصابين بالداء السكري، في حين تكون معظم القرحات ذات نمط اعتلالي عصبي أو عصبي-إقفاري.

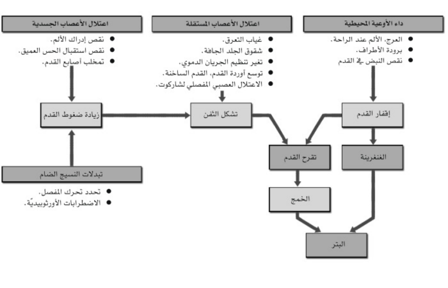
إن العوامل الرئيسية المسؤولة عن تطور تقرحات القدم مبينة في (الشكل 20). وإن أشيع سبب للتقرح هو وجود صفيحة من الجلد المتثفن التي يحدث تحتها نخر الأنسجة ثم يبرز هذا التنخر في النهاية إلى السطح.

B. التدبير:

يوضح (الجدول 43) العناصر الرئيسية للتدبير الطبي. إن أفضل من يزيل الجلد المتثفن بواسطة مشرط Scalpel هو أخصائي الأقدام Chiropodist عادة الذي لديه خبرة وتدريب في مشاكل القدم السكرية. إن المعالجة الفعالة للخمج الموضعي باستخدام المضادات الحيوية المناسبة أمر أساسي وقد نستمر بالمعالجة لفترات مديدة، وقد يكون من الصعب جداً التخلص من التهاب العظم والنقي. يمكن أن يؤدي الاعتلال المفصلي العصبي لشاركوت مع تخريب المفاصل إلى تشوه خطير، وقد يكون من الضروري إجراء تصوير الأوعية إذا كانت القدم ناقصة التروية أو كان شفاء القرحات بطيئاً جداً. وقد تكون وسائل تحسين ضبط سكر الدم ضرورية

الجدول 42: المظاهر السريرية للقدم السكرية.

اعتلال الأعصاب	الإقفار
الأعراض	
لا يوجد.	لا يوجد.
المذل.	العرج.
الألم.	الألم أثناء الراحة.
النمل (الاخدرار).	
الأذية البنيوية	
القرحة.	القرحة.
الإنتان.	الإنتان.
الخراج.	الغنغرينة.
التهاب العظم والنقي.	
غنغرينة الأصابع.	
مفصل شاركوت.	



الشكل 20: الطرق التي تؤدي إلى تقرح القدم وبترها في داء القدم السكرية. تم إظهار العلاقات المتبادلة بين العوامل المسببة والمظاهر السريرية الرئيسية.

لتحريض الشفاء. وقد لا يكون بالإمكان تجنب البتر إذا وجد تخرب عظمي و/أو نسيجي شديد أو كان الألم الإقفاري في الطرف معنداً حتى أثناء الراحة وفشل إجراء جراحة وعائية استبنائية (تصنيعية) Vascular Reconstruction للطرف أو كان هذا الإجراء مستحيلاً بسبب إصابة الأوعية الدموية الكبيرة. تم إعطاء معلومات إضافية حول تدبير المرض الشرياني المحيطي في فصل آخر ويظهر (الجدول 44) وسائل الوقاية.

الجدول 43: تدبير قرحات القدم السكرية.

• إزالة الجلد المتثفن.	• ضبط الوذمة.
• معالجة الخمج.	• إجراء تصوير الأوعية للتأكد من إمكانية إجراء الجراحة الوعائية التصنيعية عندما يستطب ذلك.
• تجنب حمل الوزن.	
• التأكد من الضبط الجيد للسكري.	

الجدول 44: القدم السكرية: نقاط عملية.
• إن الوقاية هى أكثر الطرق فعالية في التعامل مع مشكلة النخر النسيجى في القدم السكرية.
• إن أخصائى الأقدام جزء مكمل للفريق السكرى وذلك للتأكد من معالجة القدم الفعالة والمنتظمة ولتثقيف المرضى حول كيفية العناية بأقدامهم.
• إن الأحذية المصنعة خصيصاً والمناسبة تقويمياً ضرورية لمنع نكس التقرح وحماية أقدام المرضى المصابين بالاعتلال العصبى المفصلى لشاركوت.

الإشراف طويل الأمد
LONG-TERM SUPERVISION

الداء السكري اضطراب معقد تزداد شدته مع الزمن لذلك يجب رؤية الأشخاص المصابين بالداء السكري بفواصل منتظمة لبقية حياتهم إما في عيادة سكرية متخصصة أو من قبل طبيبهم العام إذا كان لديه اهتمام وتدريب خاصين بالداء السكري. ويظهر الجدول 45 قائمة الفحوص المجراة في زيارات المتابعة. أما الفواصل بين الزيارات فتختلف بشكل واسع وتتراوح من زيارات أسبوعية أثناء الحمل إلى زيارات سنوية في حالة المرضى المصابين بالنمط 2 من الداء السكري المضبوط جيداً.

الجدول 45: قائمة الفحوص المجراة لمتابعة المرضى المصابين بالداء السكري.	
وزن الجسم (مشعر كتلة الجسم).	
تحليل البول:	
• افحص عينة البول الصباحية للتحرى عن الغلوكوز والأجسام الكيتونية والألبومين (كلٍّ من البيلة الألبومينية الزهيدة والكبيرة).	
ضبط سكر الدم:	
• الخضاب الغلوكوزى (HbA1c).	• الاطلاع على سجل مراقبة غلوكوز الدم في المنزل.
نوب نقص سكر الدم:	
• عدد النوب الشديدة (التى احتاج فيها المريض للمساعدة من الآخرين لعلاجها) وعدد النوب الخفيفة (التى تم علاجها ذاتياً من قبل المريض).	
• الوقت الذى حدثت فيه نوب نقص سكر الدم.	
• طبيعة وشدة الأعراض.	
الضغط الدموي (بوضعية الاستلقاء والوقوف).	
فحص العين:	
• حدة الإبصار (للقرب والبعد).	• تنظير العين (مع توسيع الحدقتين).
الطرفان السفليان:	
• النبض المحيطى.	• إدراك حس الاهتزاز واللمس الخفيف واستقبال الحس العميق.
• المنعكسات الوترية.	
القدمان:	
• الجلد المتثفن الذى يشير إلى مناطق الضغط.	• التقرح.
• الأظافر.	• التشوه.
• الحاجة إلى طب الأقدام.	

إن السكري الهش "Brittle diabetes" لا يعتبر موجوداً بصورة عامة ويجب عدم تشجيع استخدام هذا المصطلح. وقد أظهرت معظم الدراسات أن هذه المشكلة (التي تصيب النساء الشابات بشكل رئيسي) ليست عملية باثولوجية لكنها تترافق مع التلاعب المستمر بالمعالجة (إيقاف الأنسولين أو أخذ جرعات عالية) لإحداث الحماض الكيتوني السكري أو نقص سكر الدم الشديد الذي يحتاج للقبول في المشفى. إن هذا السلوك الجاذب للانتباه قد يكون تظاهرة لاضطراب سيكولوجي وهو صنعي وليس ظاهرة نوعية خاصة ببعض جوانب الداء السكري أو تدبيره عند الأشخاص المستعدين.

مشاكل خاصة في التدبير
SPECIAL PROBLEMS IN MANAGEMENT

الحمل والداء السكري PREGNANCY AND DIABETES

A. مشاكل الحمل عند المصابات بالداء السكري Problems in Diabetic Pregnancy:

قد يسبب فرط سكر الدم في بداية الحمل تشوهات جنينية كما أنه يحرض زيادة النمو الجسدي في مرحلة لاحقة من الحمل. يترافق الحمل عند النساء السكريات مع زيادة معدل الوفيات حول الولادة (أي الإملاص ووفيات الولدان خلال الأسبوع الأول من العمر)، وإن الأسباب الرئيسية لذلك هي الموت داخل الرحم في الثلث الثالث من الحمل والخداج (الناجم عن الحدوث العالي للمخاض الباكر العفوي والولادة الباكرة الانتقائية في محاولة لتجنب الموت داخل الرحم لاحقاً) ونقص وزن الولادة والتشوهات الخلقية. كذلك تكون رضوض الولادة أكثر شيوعاً بسبب زيادة حدوث ضخامة الحجم الشديدة عند الولدان.

تدبير الحمل عند النساء المصابات بداء سكري مثبت:

إن كلّ المشاكل المذكورة سابقاً على علاقة مباشرة مع سوء الضبط الاستقلابي وتختفي بشكل كبير إذا تم المحافظة على مستوى سكر الدم قريباً من الطبيعي قبل وأثناء الإخصاب وخلال الحمل والولادة. يظهر (الجدول 46) الأهداف العلاجية وعناصر حمل المرأة السكرية الناجح.

B. السكري الحملي Gestational Diabetes:

يعرف السكري الحملي بأنه فرط سكر الدم الذي يتم تشخيصه لأول مرة أثناء الحمل، وهو مشكلة شائعة. يحدث السكري الحملي عند النساء اللواتي لديهن استعداد وراثي لحدوث الداء السكري وقد يكون على شكل النمط 1 أو النمط 2 من الداء السكري. قد لا يختفي فرط سكر الدم بعد الولادة، وهو لا يترافق فقط مع زيادة معدلات الوفيات حول الولادة والمراضة الوليدية بل يترافق أيضاً مع الحدوث العالي للداء السكري السريري لاحقاً بنمطيه الأول والثاني عند الأم (قد تصل النسبة إلى 80٪ بعد 25 سنة من الولادة). إن جعل الاستقلاب سوياً سواء عن طريق المعالجة بالوسائل القوتية فقط أو بشكل أشيع باستخدام معالجة إضافية على شكل الأنسولين ينقص دون شك الخطر على الجنين لكن تأثيره على إنقاص خطر تطور الداء السكري لاحقاً عند الأم أقل تأكيداً.

الجدول 46: تدبير الحمل عند النساء المصابات بداء سكري مثبت.

الاستشارة قبل الحمل:

- يجب أن يتم التخطيط للحمل.

قبل وأثناء الإخصاب وخلال الحمل:

- إعطاء حمض الفوليك.
- المحافظة على ضبط صارم لسكر الدم أي يكون HbA1c قريباً من المجال غير السكري باستخدام حقن الأنسولين 3-4 مرات يومياً.
- لا تكافح للوصول إلى سكر الدم السوي على حساب نقص سكر الدم، افحص غلوكوز الدم أثناء الليل دورياً.
- افحص عينة من البول أثناء الليل بشكل منتظم بحثاً عن الكيتونات، وقم بزيادة المدخول من الكربوهيدرات وجرعة الأنسولين للتخلص من البيلة الكيتونية.

يمكن تحري السكري الحملي عن طريق قياس تركيز غلوكوز البلازما الوريدي الحقيقي بعد ساعة من إعطاء 50 غراماً من الغلوكوز الفموي ويليه في الحالات المشتبهة إجراء اختبار تحمل الغلوكوز الفموي بإعطاء 100 غ من الغلوكوز فموياً وقياس سكر الدم كل ساعة على مدى 3 ساعات. وهذه الطريقة لها مصداقية موثوقة لكنها معقدة. وإن إجراء قياس مخبري دقيق لتركيز غلوكوز البلازما الوريدي القاعدي السائد (أي على الريق أو بعد أكثر من 3 ساعات من الوجبة) **يمكن أن يوصى به للأسباب التالية:**

- هو اختبار بسيط يجنب الحاجة لتحضيرات خاصة ويمكن أن يجرى بسهولة كجزء من الرعاية الروتينية قبل الولادة ولهذا يشجع على إجرائه مرتين أو ثلاث مرات أثناء الحمل عند كل النساء الحوامل.
- هو أكثر فيزيولوجية وارتباطاً مع المشكلة السريرية حيث أن تركيز غلوكوز الدم السائد هو القياس الهام عند الأم بقدر ما هو هام عند الجنين أيضاً.

إن هذا القياس ينتقي النساء الحوامل اللواتي بحاجة للمعالجة. إن تراكيز غلوكوز البلازما القاعدي التي تشير للحاجة للمعالجة مبينة في (الجدول 47).

لا يعتبر الخضاب الغلوكوزي موثوقاً كاختبار للتحري عن السكري الحملي ولتقييم ضبط سكر الدم أثناء الحمل بسبب ما يلي:

- إنه غير حساس بشكل كبير.
- يتغير ببطء شديد.
- يتأثر بأشياء أخرى غير تبدلات تركيز غلوكوز الدم مثل تدفق كريات حمراء جديدة إلى الدوران.
- يعطي فكرة عامة عن تركيز غلوكوز الدم الوسطي الإجمالي ولا يعطي أي معلومات عن تموجات مستوى غلوكوز الدم ولهذا السبب قد يكون مضللاً.

وعلى الرغم من أن قياسات بروتينات المصل الغلوكوزية (الفركتوزامين) قد تكون أكثر فائدة من الخضاب الغلوكوزي أثناء الحمل (حيث أن معدل تقلبها يكون كل 2-4 أسابيع) فإنها وسيلة متممة وليست بديلاً عن قياس تركيز غلوكوز الدم.

الجدول 47: التحري عن السكري الحملي.

الحمل	تركيز غلوكوز البلازما الوريدي القاعدي (الصيامي)
حتى 20 أسبوعاً	أكثر من 5.5 ملمول/ل (99 مغ/ دل).
20-40 أسبوعاً	أكثر من 6.5 ملمول/ل (117 مغ/دل).

C. تدبير الداء السكري أثناء الولادة:

يتم بشكل تقليدي توليد النساء السكريات الحوامل بين الأسبوع 36 والأسبوع 38 من الحمل وذلك بسبب خطر الموت المفاجئ داخل الرحم في الثلث الثالث من الحمل. ويسمح تحسن الضبط الاستقلابي في وقتنا الحاضر بإجراء ولادات متأخرة بشكل أكبر ويتم معظمها حالياً بين الأسبوع 38 والأسبوع 39 من الحمل بعد تحريض المخاض أو إجراء العملية القيصرية عند الضرورة كما أن عدداً متزايداً من الحوامل يكملن الحمل حتى يلدن ولادة مهبلية عفوية في وقتها.

يجب في صباح يوم الولادة استبدال وجبة الإفطار الاعتيادية والأنسولين بالتسريب الوريدي للدكستروز 10٪ مع إضافة 10 وحدات من الأنسولين قصير التأثير (الذواب) لكل 500 مل ويعطى بمعدل 100 مل في الساعة. يجب مراقبة تركيز غلوكوز الدم بفواصل 1-2 ساعة ويتم ضبط تركيز الأنسولين للمحافظة على تركيز غلوكوز الدم ضمن المجال 5-6 ملمول/ل (90-108 مغ/دل) وهناك طريقة بديلة أسهل وأفضل هي إعطاء الأنسولين بشكل منفصل عن تسريب الغلوكوز بواسطة مضخة تسريب ذات معدل ثابت حيث يعطى الأنسولين بمعدل 1-2 وحدة في الساعة. ومهما كانت الطريقة المستخدمة فيجب إيقاف إعطاء الأنسولين مباشرة عند الولادة ويستأنف إعطاء الأنسولين تحت الجلد حسب الحاجة اعتماداً على تقديرات غلوكوز الدم الشعري. قد لا نحتاج للأنسولين أو نحتاج لكمية قليلة منه لمدة 12 ساعة بعد الولادة. وبعد ذلك يمكن المتابعة تدريجياً بجرعة الأنسولين تحت الجلد التي كانت تستخدم قبل الحمل. تحتاج النساء السكريات المرضعات إلى كربوهيدرات قوتية إضافية لتجنب نقص سكر الدم.

الجراحة والداء السكري — SURGERY AND DIABETES

تسبب الجراحة سواء أجريت انتقائياً أو إسعافياً حالة كرب تقويضية وتؤدي إلى إفراز الكورتيزول والكاتيكولامينات والغلوكاغون وهرمون النمو وذلك عند الأشخاص الأسوياء والأشخاص المصابين بالداء السكري على حد سواء. ويؤدي ذلك إلى زيادة تحلل الغليكوجين واستحداث السكر وتحلل الشحميات وتحلل البروتين والمقاومة للأنسولين بينما يتثبط تحرر الأنسولين داخلي المنشأ. تؤدي هذه التأثيرات الاستقلابية عند الشخص غير المصاب بالداء السكري إلى زيادة ثانوية في إفراز الأنسولين الذي يمارس تأثيراً كابحاً ومنظماً. أما المرضى السكريون فيكون لديهم عوز مطلق في الأنسولين (النمط 1 من الداء السكري) أو يكون إفراز الأنسولين متأخراً

وناقصاً (النمط 2 من الداء السكري) لذلك ينقص قبط الركيزة الاستقلابية بشكل هام عند المرضى السكريين غير المضبوطين جيداً، ويزداد التقويض وقد يتطور في النهاية انهيار المعاوضة الاستقلابية على شكل حماض كيتوني سكري في كلا نمطي الداء السكري. وسوف تزيد المخمصة Starvation من هذه العملية. إضافة لذلك يضعف فرط سكر الدم الوظيفة البلعمية (مؤدياً إلى نقص المقاومة للخمج) ويؤخر شفاء الجروح. ولذلك يجب التخطيط بشكل جيد للجراحة وتدبيرها في مريض السكري مع التأكيد بشكل خاص على الضبط الاستقلابي الجيد وتجنب نقص سكر الدم الذي يكون خطيراً بشكل خاص عند المريض غير الواعي أو الواعي جزئياً.

A. التقييم قبل الجراحة:

من الضروري إجراء تقييم دقيق قبل الجراحة وقد تم تلخيصه في (الجدول 48) ويمكن إجراء معظم هذا التقييم على أساس مريض خارجي لكن إذا كانت الوظيفة القلبية الوعائية أو الكلوية معتلة أو وجدت علامات اعتلال الأعصاب (خاصة الأعصاب المستقلة) أو كان ضبط السكري سيئاً أو كان هناك حاجة لإجراء تغييرات على المعالجة العادية للمريض عندها لابد من قبول المريض في المشفى قبل عدة أيام من الجراحة.

الجدول 48: تقييم المرضى السكريين قبل الجراحة.

- قيِّم الوظيفة الكلوية والقلبية الوعائية.
- ابحث عن مظاهر اعتلال الأعصاب خاصة الأعصاب المستقلة.
- قيِّم ضبط سكر الدم:
  - قياس HbA1c.
  - راقب غلوكوز الدم قبل الأكل وعند النوم.
- راجع معالجة الداء السكري:
  - استخدم الأنسولين قصير التأثير أو متوسط التأثير بدلاً من الأنسولين مديد التأثير.
  - أوقف الميتفورمين ومركبات السلفونيل يوريا مديدة التأثير واستخدم الأنسولين بدلاً عنها عند الضرورة.

B. التدبير حول الجراحة:

يلخص (الشكل 21) تدبير المرضى السكريين الذين ستجرى لهم جراحة تحتاج لتخدير عام. يجب بعد العمل الجراحي متابعة تسريب الغلوكوز/ الأنسولين/ البوتاسيوم حتى يصبح مدخول المريض من الطعام كافياً حيث يمكن عندها متابعة نظام المعالجة العادي بالأنسولين أو الأقراص. وإذا كان لابد من استمرار التسريب الوريدي لأكثر من 24 ساعة فيجب قياس اليوريا والكهارل في البلازما وتحري الكيتونات البولية يومياً. وإذا طالت مدة التسريب أكثر فقد نحتاج إلى ضبط تركيز البوتاسيوم وإذا حدث نقص صوديوم الدم التمددي فقد يكون من الضروري إعطاء المحلول الملحي أيضاً. وإذا كان هناك حاجة لتحديد السوائل كما هو الحال عند المرضى المصابين بمرض قلبي وعائي أو مرض كلوي فيمكن إنقاص معدل التسريب إلى النصف باستخدام محلول الدكستروز 20٪ ومضاعفة

تركيز الأنسولين والبوتاسيوم. تميل احتياجات الأنسولين لأن تكون أعلى مما هو مذكور في (الشكل 21) عند المرضى المصابين بمرض كبدي أو البدانة أو الإنتان وعند المعالجين بالستيروئيدات القشرية أو الذين سيجرون مجازة قلبية رئوية.

C. الإسعافات الجراحية:

إذا كان لدى المريض ارتفاع كبير في سكر الدم أو كان في حالة حماض كيتوني فيجب تصحيح هذا الوضع أولاً بواسطة التسريب الوريدي للمحلول الملحي و/أو الغلوكوز إضافة للأنسولين الذي يعطى منه 6 وحدات في الساعة ويعطى البوتاسيوم حسب الحاجة، وبعد ذلك تكون المعالجة كما هو موصوف في (الشكل 21).

كل المرضى

قم بضبط السكري بشكل جيد قبل الجراحة بيومين أو ثلاثة على الأقل.
اتصل مع أخصائي التخدير مسبقاً.
قم بإجراء الجراحة في الصباح الباكر قدر الإمكان.
في صباح يوم الجراحة يتم إلغاء الأنسولين العادي أو الدواء الفموي الخافض لسكر الدم ويفحص غلوكوز الدم والكهارل واليوريا.

النمط 1
من الداء السكري

النمط 2
من الداء السكري

جراحة كبرى

جراحة صغرى

في الساعة 8-9 صباحاً قم بتسريب 500 مل من محلول الدكستروز 10٪ وريدياً + 10-20 وحدة من الأنسولين قصير التأثير (الذواب) + 20 ملمول من البوتاسيوم بمعدل 100 مل/ساعة.
افحص غلوكوز الدم باستخدام مقياس غلوكوز الدم أو الشريط كل 2-4 ساعات واضبط محتوى محلول التسريب من الأنسولين للمحافظة على قيم الغلوكوز ضمن مجال 5-11 ملمول/ل.

المراقبة البسيطة، قياس غلوكوز الدم بشكل متكرر.
إعطاء الغلوكوز/الأنسولين/ البوتاسيوم وريدياً بعد الجراحة عند الضرورة.

الشكل 21: تدبير المرضى السكريين الذين ستجرى لهم جراحة تحتاج للتخدير العام.

إن الجراحة الإسعافية عند المريض السكري المعالج بالأنسولين والمضبوط جيداً تعتمد على الوقت الذي أعطيت فيه آخر حقنة من الأنسولين تحت الجلد، فإذا كانت الفترة قريبة فقد يكون تسريب الغلوكوز لوحده كافياً لكن المراقبة المتكررة تكون ضرورية.

احتشاء العضلة القلبية الحاد ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

هناك الكثير مما يمكن عمله لإنقاص معدل الوفيات الناجمة عن احتشاء العضلة القلبية عند الأشخاص المصابين بالداء السكري (انظر الجدول 49). غالباً ما يوجد فرط سكر الدم عند المرضى الذين لديهم احتشاء عضلة قلبية حاد أو ثابت، ويشير ذلك عند البعض إلى فرط سكر الدم الكربي في حين يكون لدى البعض الآخر داء سكري غير مشخص سابقاً ويكون لدى العديد داء سكري مثبت. يجب معالجة فرط سكر الدم بالأنسولين ويجب إيقاف الأدوية الفموية الخافضة لسكر الدم في فترة ما حول الاحتشاء عند المرضى المصابين بالنمط 2 من الداء السكري. وقد اقترحت دراسات حديثة أن التحويل إلى المعالجة بالأنسولين عند مرضى النمط 2 من الداء السكري المصابين باحتشاء العضلة القلبية الحاد قد ينقص على المدى البعيد الوفيات الناجمة عن داء القلب الإكليلي (انظر جدول EBM).

EBM

احتشاء العضلة القلبية ــ دور ضبط سكر الدم:

يجب عند المرضى السكريين الذين لديهم احتشاء عضلة قلبية التفكير الجدي بالمعالجة المباشرة بالأنسولين الوريدي والمعالجة بعد الاحتشاء بالأنسولين تحت الجلد لمدة 3 شهور على الأقل.

الجدول 49: المعالجات المحتملة لإنقاص الوفيات الناجمة عن احتشاء العضلة القلبية عند الأشخاص المصابين بالسكري.

الوقاية الأولية من احتشاء العضلة القلبية:	
• ضبط سكر الدم الصارم.	• إنقاص الكولسترول بواسطة مركبات الستاتين.
• ضبط فرط ضغط الدم بشكل هجومي.	
الوسائل المباشرة في احتشاء العضلة القلبية الحاد:	
• حالاّت الخثرة/ حالاّت الفيبرين.	• حاصرات بيتا.
• الأسبرين.	• مثبطات ACE.
• الأنسولين الوريدي.	
الوقاية الثانوية في احتشاء العضلة القلبية:	
• الأسبرين.	• الأنسولين تحت الجلد.
• حاصرات بيتا.	• إنقاص الكولسترول بواسطة مركبات الستاتين.
• مثبطات ACE.	

قضايا عند المسنين:
الداء السكري.
• يزداد انتشار الداء السكري مع العمر، ويصيب حوالى 10٪ من الأشخاص فوق عمر 65 عاماً، ويكون نصف هؤلاء الأشخاص غير عارفين بإصابتهم بهذا المرض.
• إن ضعف تحرر الأنسولين المحرض بالغلوكوز ومقاومة التخلص من الغلوكوز المتواسط بالأنسولين يساهمان في هذا الانتشار العالي.
• يكون معدل الوفيات عند الأشخاص المسنين المصابين بالداء السكري أعلى بأكثر من الضعف من معدل الوفيات عند الأشخاص غير المصابين بالسكري الموافقين بالعمر ويرجع ذلك بشكل كبير إلى زيادة الوفيات الناجمة عن المرض القلبي الوعائي.
• ترتفع العتبة الكلوية للغلوكوز مع العمر ولذلك قد لا تتطور البيلة السكرية حتى يصبح تركيز غلوكوز الدم مرتفعاً بشكل واضح.
• يكون لدى المرضى المسنين نقص إدراك أعراض نقص سكر الدم ومعرفة محدودة لهذه الأعراض ولذلك فهم معرضون لخطر كبير لحدوث نقص سكر الدم والمخاطر الناجمة عنه.
• إن درجة ضبط سكر الدم المثالية عند المسنين لم تحدد بعد ويمكن لتحسين ضبط سكر الدم أن يفيد الوظيفة المعرفية والوجدانية عندهم.
• إن مقاربة الفريق يمكن أن تحسن ضبط سكر الدم والالتزام بالمعالجة كما يحسن جودة الحياة.

الآفاق المستقبلية للداء السكري
PROSPECTS IN DIABETES MELLITUS

I. التدبير MANAGEMENT:

هناك تطورات مثيرة في عملية البحث عن أفضل الطرق لعلاج الداء السكري. يؤدي زرع كامل البنكرياس إلى مشاكل خاصة تتعلق بإفرازات البنكرياس الخارجية وضرورة الكبت المناعي طويل الأمد. ورغم أن النتائج في تحسن مستمر لكنها ما زالت أقل جودة من نتائج زرع الكلية. وقد يكون الزرع الغيري (الأجنبي) Xenotransplantation باستخدام بنكرياس الخنزير مقاربة بديلة. ومن الجدير بالتساؤل إن كان الزرع مبرراً عند المرضى السكريين الشباب قبل أن يصبح المرض الوعائي ظاهراً سريرياً.

إن زرع جزيرات البنكرياس المعزولة (يتم ذلك عادة في الكبد عبر وريد الباب) قد تم إنجازه الآن عند عدد قليل من البشر وهو وسيلة آمنة وتتجاوز مشكلة الإفرازات الخارجية. وقد تم إحراز تقدم باتجاه تأمين احتياجات التزويد وتنقية وتخزين الجزيرات لكن مشاكل التنافر البيولوجي والرفض والتخريب المناعي الذاتي ما زالت باقية. ومع ذلك فإن تطور وسائل تحريض التحمل للجزيرات المزروعة واستخدام الخلايا الجذعية أو تحويل الخلايا الكبدية لصنع الأنسولين عن طريق الهندسة الوراثية كل ذلك يعني أن هذه الطريقة ما زالت تثبت أنها أكثر المقاربات الواعدة على المدى البعيد.

يتم البحث عن طرائق ووسائل بديلة لإعطاء الأنسولين غير طريق الحقن تحت الجلد الذي له سيئة إيصال الأنسولين إلى الدوران الجهازي وليس إلى الدوران البابي. وقد تم تطوير مجموعة واسعة من مضاهئات الأنسولين تشمل المستحضرات طويلة التأثير كما أن الأنسولين الاستنشاقي Inhaled تحت التجربة ويتم أيضاً استكشاف طرق أخرى للإعطاء تشمل إعطاء الأنسولين فموياً وعبر الجلد transcutaneous (باستخدام تكنولوجيا الرقعة Patch). إن الأدوية العلاجية الأخرى مثل الببتيد الشبيه بالغلوكاغون (GLP-1) واعدة ويتم تقييم عدة أدوية فموية جديدة.

II. الوقاية الأولية من الداء السكري PRIMARY PREVENTION OF DIABETES:

إن الوسيلة الوحيدة الفعالة اقتصادياً للتعامل مع الداء السكري هي الوقاية منه. يترافق النمط 2 من الداء السكري مع نمط الحياة المترفة وهو يحدث غالباً عند الأشخاص المؤهبين وراثياً الذين يأكلون كثيراً ويتمرنون قليلاً. لقد أظهر التثقيف الصحي الفعال نتائج واعدة في الوقاية الأولية من النمط 2 من الداء السكري بينما يمكن للتحري عن الداء السكري (خاصة في المجموعات عالية الخطورة مثل أقارب الحالات المعروفة من الدرجة الأولى) والمعالجة الباكرة المكثفة لحالات تحمل الغلوكوز المضطرب أن ينقصا حدوث المرض الوعائي الخطير عند هؤلاء المرضى.

أما في النمط 1 من الداء السكري فإن حقيقة أن خلايا الجزيرات المفرزة للأنسولين تتخرب ببطء على مدى عدة سنوات قبل تظاهر المرض سريرياً تعطي أملاً في المستقبل بإمكانية الوقاية من النمط 1 من الداء السكري وهذا يعتمد على:

- توافر واصمات Marker دقيقة قادرة على التنبؤ بتطور الداء السكري السريري عند الأشخاص المؤهبين وراثياً.
- فهم التوالي الدقيق للحوادث المؤدية لتخرب خلايا بيتا البنكرياسية.
- تطوير طرائق للمقاربة تعتمد على التعديل المناعي الهدفي النوعي الذي يمكن أن يطبق باكراً في فترة ما قبل الداء السكري قبل أن تتخرب معظم الخلايا المفرزة للأنسولين. وأحد هذه الأدوية التي يمكن أن توقف التخريب المناعي الذاتي لخلايا بيتا البنكرياسية (DiaPep 277) تجرى عليه تجارب سريرية.

III. معالجة اختلاطات السكري TREATMENT OF DIABETIC COMPLICATIONS:

لقد أظهرت المعالجة بالأمينوغوانيدين Aminoguanidine (وهو مثبط لتشكل المنتجات النهائية المتقدمة التي أضيف لها الغلوكوز) أنها تمنع أذية الشبكية والكلية والعصب والشريان في الحيوانات المصابة بالداء السكري وهو ذو سمية منخفضة وتجرى عليه حالياً التجارب الأولية عند المرضى المصابين باختلاطات الداء السكري المزمنة. وقد أظهرت مثبطات كيناز البروتين C أنها تحد من اعتلال الشبكية السكري عند الإنسان وسوف تكون متوافرة للاستخدام السريري.

* * *

أمراض الغدد الصم

ENDOCRINE DISEASE

المحتويات

الفحص السريري للمرض الغدي الصماوي 99

التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا والاستقصاءات 101

الوظائف الغدية الصماوية الرئيسية والتشريح 101

باثولوجيا الغدد الصم 104

I. المرض المناعي الذاتي 104

II. الأورام الغدية الصماوية المتعددة (MEN) 105

استقصاء المرض الغدي الصماوي 106

التظاهرات الرئيسية للمرض الغدي الصماوي 107

الغدة الدرقية 107

التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا والاستقصاءات 107

التظاهرات الرئيسية للمرض الدرقي 110

I. فرط الدرقية 110

II. قصور الدرقية 113

III. ضخامة الدرقية 115

IV. نتائج اختبارات وظيفة الدرقية الشاذة 115

فرط الدرقية 117

I. داء غريفز 117

II. الدراق السمي متعدد العقيدات 124

III. الورم الغدي السمي 124

IV. فرط الدرقية المترافق مع نقص قبط اليود 124

V. مشاكل خاصة في فرط الدرقية 127

قصور الدرقية 130

I. قصور الدرقية الضموري العضوي 130

II. مشاكل خاصة في قصور الدرقية 131

III. قصور الدرقية الدراقي 133

IV. قصور الدرقية العابر 135

V. قصور الدرقية الخلقي 135

الدراق البسيط 136

I. الدراق البسيط المنتشر 136

II. الدراق البسيط متعدد العقيدات 136

العقيدة الدرقية الوحيدة 137

الأورام الخبيثة 138

I. السرطانة المتمايزة 138

II. السرطانة الكشمية واللمفوما 140

III. السرطانة اللبية 140

IV. التهاب الدرقية لريدل 141

الجهاز التناسلي 141

التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا والاستقصاءات 141

التظاهرات الرئيسية للمرض التناسلي 144

I. قصور الغدد التناسلية عند الذكر 144

II. تثدي الرجل 145

III. العنانة 146

IV. قصر القامة وتأخر البلوغ 147

V. اختفاء الخصية 151

VI. كثرة الشعر 151

VII. انقطاع الحيض الثانوي 153

VIII. العقم 155

الإياس 155

متلازمة المبيض متعدد الكيسات 156

معالجة الإعاضة بالهرمون الجنسي 158

الغدد المجاورة للدرقية (الدريقات) 162

التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا والاستقصاءات 162

التظاهرات الرئيسية لأمراض الغدد الدريقية 164

I. فرط كالسيوم الدم 164

II. نقص كالسيوم الدم 166

فرط الدريقات 168

الغدتان الكظريتان 173

التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا والاستقصاءات 173

التظاهرات الرئيسية للمرض الكظري 176

I. المريض كوشينغي الشكل 176

II. قصور الكظر 184

زيادة القشرانيات المعدنية وفرط الألدوستيرونية الأولي 189

ورم القواتم 193

فرط تنسج الكظر الخلقي 195

الجهاز الصماوي للبنكرياس والسبيل المعدي المعوي 197

التظاهرات الرئيسية لأمراض البنكرياس الغدية الصماوية 198

نقص سكر الدم العفوي 198

الوطاء والغدة النخامية 201

التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا والاستقصاءات 202

التظاهرات الرئيسية للمرض الوطائي والنخامي 205

I. قصور النخامية 205

II. عيب الساحة البصرية 210

III. ثر اللبن 211

الأورام الوطائية والنخامية 213

I. أورام النخامية غير الوظيفية 213

II. الورم البرولاكتيني 215

III. ضخامة النهايات 217

IV. الورم القحفي البلعومي 221

مرض النخامية الخلفية والوطاء 221

I. البوالة التفهة 222

أمراض الغدد الصم

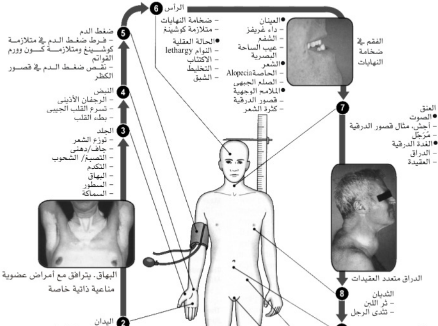
ENDOCRINE DISEASE

المحتويات

الفحص السريري للمرض الغدي الصماوي 99
التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا والاستقصاءات 101
الوظائف الغدية الصماوية الرئيسية والتشريح 101
باثولوجيا الغدد الصم 104
I. المرض المناعي الذاتي 104
II. الأورام الغدية الصماوية المتعددة (MEN) 105
استقصاء المرض الغدي الصماوي 106
التظاهرات الرئيسية للمرض الغدي الصماوي 107
الغدة الدرقية 107
التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا والاستقصاءات 107
التظاهرات الرئيسية للمرض الدرقي 110
I. فرط الدرقية 110
II. قصور الدرقية 113
III. ضخامة الدرقية 115
IV. نتائج اختبارات وظيفة الدرقية الشاذة 115
فرط الدرقية 117
I. داء غريفز 117
II. الدراق السمي متعدد العقيدات 124
III. الورم الغدي السمي 124
IV. فرط الدرقية المترافق مع نقص قبط اليود 124
V. مشاكل خاصة في فرط الدرقية 127
قصور الدرقية 130
I. قصور الدرقية الضموري العفوي 130
II. مشاكل خاصة في قصور الدرقية 131
III. قصور الدرقية الدراقي 133
IV. قصور الدرقية العابر 135
V. قصور الدرقية الخلقي 135
الدراق البسيط 136
I. الدراق البسيط المنتشر 136
II. الدراق البسيط متعدد العقيدات 136
العقيدة الدرقية الوحيدة 137
الأورام الخبيثة 138
I. السرطانة المتمايزة 138
II. السرطانة الكشمية واللمفوما 140
III. السرطانة اللبية 140
IV. التهاب الدرقية لريدل 141
الجهاز التناسلي 141
التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا والاستقصاءات 141
التظاهرات الرئيسية للمرض التناسلي 144
I. قصور الغدد التناسلية عند الذكر 144
II. تثدي الرجل 145
III. العنانة 146
IV. قصر القامة وتأخر البلوغ 147
V. اختفاء الخصية 151
VI. كثرة الشعر 151
VII. انقطاع الحيض الثانوي 153
VIII. العقم 155
الإياس 155
متلازمة المبيض متعدد الكيسات 156
معالجة الإعاضة بالهرمون الجنسي 158
الغدد المجاورة للدرقية (الدريقات) 162
التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا والاستقصاءات 162
التظاهرات الرئيسية لأمراض الغدد الدريقية 164
I. فرط كالسيوم الدم 164
II. نقص كالسيوم الدم 166
فرط الدريقات 168
الغدتان الكظريتان 173
التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا والاستقصاءات 173
التظاهرات الرئيسية للمرض الكظري 176
I. المريض كوشينغي الشكل 176
II. قصور الكظر 184
زيادة القشرانيات المعدنية وفرط الألدوسترونية الأولي 189
ورم القواتم 193
فرط تنسج الكظر الخلقي 195
الجهاز الصماوي للبنكرياس والسبيل المعدي المعوي 197
التظاهرات الرئيسية لأمراض البنكرياس الغدية الصماوية 198
نقص سكر الدم العفوي 198
الوطاء والغدة النخامية 201
التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا والاستقصاءات 202
التظاهرات الرئيسية للمرض الوطائي والنخامي 205
I. قصور النخامية 205
II. عيب الساحة البصرية 210
III. ثر اللبن 211
الأورام الوطائية والنخامية 213
I. أورام النخامية غير الوظيفية 213
II. الورم البرولاكتيني 215
III. ضخامة النهايات 217
IV. الورم القحفي البلعومي 221
مرض النخامية الخلفية والوطاء 221
I. البوالة التفهة 222

الفحص السريري للمرض الغدي الصماوي

CLINICAL EXAMINATION OF ENDOCRINE DISEASE



البهاق. يترافق مع أمراض عضوية مناعية ذاتية خاصة

الدراق متعدد العقيدات

2 اليدان
– الحمامى الراحية
– الرعاش
– ضخامة النهايات
– متلازمة نفق الرسغ

– تصبغ التغضنات الناجم عن ارتفاع مستويات ACTH في داء أديسون

8 الثديان
– ثر اللبن
– تثدي الرجل

9 دهن الجسم
– السمنة المركزية في متلازمة كوشينغ وعوز هرمون النمو

10 العظام
– كسر الهرس

11 الأعضاء التناسلية
– الاسترجال
– تطور البلوغ
– حجم الخصيتين

12 الساقان
– اعتلال العضل القريب
– الوذمة المخاطية

المراقبة:
يتم معظم الفحص في أمراض الغدد الصم عن طريق المراقبة.
يمكن للمراقبة المركزية غالباً أن تظهر النقاط التشخيصية للمتلازمات الغدية الصماوية.
يختلف التأكيد على الفحص اعتماداً على الغدة أو الهرمون الذي يعتقد أنه مضطرب.

1 الطول والوزن
اليدان في ضخامة النهايات. لاحظ ضخامة النسيج الرخو الذي يعطي مظهر الرفش

الوذمة المخاطية أمام الظنبوب المترافقة مع داء غريفز

التظاهر السريري:

- يختلف الأسلوب الذي يتظاهر فيه المرضى المصابون بمرض غدي صماوي بشكل كبير مما يعكس التأثيرات المتنوعة لزيادة الهرمون أو عوزه.
- يتظاهر معظم المرضى المصابين بمرض غدي صماوي بأعراض غير نوعية. وغالباً ما يتم في البداية إحالتهم إلى العيادات الاختصاصية الأخرى - على سبيل المثال عيادة أمراض الجلد (الحكة في فرط الدرقية) أو أمراض القلب (خلل النظم في فرط الدرقية أو ورم القواتم) أو عيادة السكري (البيلة السكرية في متلازمة كوشينغ أو ضخامة النهايات) أو العيادة النفسية (الاكتئاب في متلازمة كوشينغ).
- كذلك تكون مدة الأعراض قبل التشخيص مختلفة أيضاً. إن الفترة الوسطية للأعراض قبل الاستشارة في التسمم الدرقي لغريفز حوالي 6 شهور، وغالباً ما يتظاهر المرضى الصغار بشكل أكثر حدة. إن معظم المتلازمات الغدية الصماوية ذات بداية مخاتلة وغالباً ما يتم تشخيصها بالصدفة (مثال يمكن لفحوص الدم الروتينية أن تكشف فرط كالسيوم الدم أو قصور الدرقية) أو عندما يلاحظ تغير مظهر المريض من قبل أحد أصدقائه أو أقاربه الذين لم يروه لفترة من الزمن (مثال ضخامة النهايات أو متلازمة كوشينغ)، أو عندما يحدث اختلاط حاد (مثال نوب قصور الكظر في داء أديسون أو قصور النخامية أو الألم التالي للنزف ضمن العقيدة في الدراق متعدد العقيدات).
- وبعيداً عن مرض الدرق والداء السكري فإن المرض الغدي الصماوي نادر نسبياً، لذلك رغم أن الصداع قد يكون الشكوى الأولى عند المرضى المصابين بأورام النخامية فإنه ليس كل مريض يشكو من الصداع لديه ورم غدي كبير يشد على الحاجز السرجي Diaphragma sellae. وبشكل مماثل فإن احتمال أن تكون السمنة مجهولة السبب Idiopathic أكثر بكثير من أن تكون ناجمة عن قصور الدرقية أو متلازمة كوشينغ.

المرض الغدي الصماوي اللاعرضي:

يمكن أن تكتشف هذه الحالة نتيجة للتحري Screening أو الفحوص الكيميائية الحيوية غير المميزة، وأشيع الحالات هي:

- قصور الدرقية تحت السريري (ارتفاع TSH المصلي، T4 سوي).
- فرط سكر الدم (انظر الفصل السابق).
- فرط الدريقات البدئي الخفيف مع تراكيز كالسيوم المصل بين 2.70 و 2.90 ممول/ل.

تأثير الجنس:

- إن المرض الغدي الصماوي أكثر شيوعا وغالبا أكثر وضوحا عند النساء. يسبب فرط برولاكتين الدم ثر اللبن وانقطاع الحيض/ ندرة الطموث والعقم عند الإناث وهذه الأعراض تحث عادة على مراجعة الطبيب العام باكرا لذلك فإن أي ورم نخامي مستبطن (ورم البرولاكتين) يميل لأن يكون صغيرا.
- أما عند الذكر فإن العرض الوحيد لفرط برولاكتين الدم قد يكون العنانة وبسبب الارتباك embarrassmet أو القبول بأن هذه المشكلة قد تكون مرتبطة بالعمر فإن أي ورم نخامي يكون كبيرا عادة عندما يتظاهر بالصداع أو مظاهر قصور النخامية أو انضغاط البنيات المجاورة مثل التصالب البصري.

الاستقصاءات:

تعتمد معظم التشاخيص في أمراض الغدد الصم على نتائج الاستقصاءات الكيماوية الحيوية. ومن الضروري الفهم الجيد لهذه الفحوص مع الاستعانة بالمبادئ المذكورة في الجدول.

الأعراض الشائعة في المرض الغدي الصماوي

العرض	الاضطرابات الغدية الصماوية الأكثر احتمالا
النوام والاكتئاب	قصور الدرقية، الداء السكري، فرط الدريقات، قصور الغدد التناسلية، قصور الكظر، متلازمة كوشينغ.
زيادة الوزن	قصور الدرقية، متلازمة كوشينغ.
نقص الوزن	فرط الدرقية، قصور الكظر، الداء السكري.
انقطاع الحيض/ ندرة الطموث	الإياس، متلازمة المبيض متعدد الكيسات، فرط برولاكتين الدم، فرط الدرقية، القصور المبيضي الباكر، متلازمة كوشينغ.
البوال والعطاش	الداء السكري، البوالة التفهة، فرط الدريقات، متلازمة كون.
عدم تحمل الحرارة	فرط الدرقية، الإياس
الخفقان	فرط الدرقية، ورم القواتم
العقيدة الدرقية	العقيدة الدرقية الوحيدة، العقيدة المسيطرة في الدراق متعدد العقيدات.
ضخامة الدرق المعممة	الدراق البسيط (العقيدي أو المنتشر)، داء غريفز، التهاب الدرق لهاشيموتو.
الألم فوق الدرق	النزف داخل العقيدة، التهاب الدرق لدي كيرفان، نادرا التهاب الدرق لهاشيموتو.
تبارز العينين	داء غريفز
كثرة الشعر	مجهول السبب، متلازمة المبيض متعدد الكيسات، فرط تنسج الكظر الخلقي، متلازمة كوشينغ.
ثر اللبن	فرط برولاكتين الدم
العنانة	فرط برولاكتين الدم، قصور الغدد التناسلية، الداء السكري.
خلل الوظيفة البصرية	ورم النخامية.
الصداع	ضخامة النهايات، ورم النخامية، ورم القواتم.
ضعف العضلات (عادة القريبة)	فرط الدرقية، متلازمة كوشينغ، نقص بوتاسيوم الدم (مثال متلازمة كون)، فرط الدريقات، قصور الغدد التناسلية.
المذل والتكزز	قصور الدريقات.
المغص الحالبي المتكرر	فرط الدريقات.
الملامح الخشنة	ضخامة النهايات، قصور الدرقية.

مبادئ استقصاء المرض الغدي الصماوي

توقيت القياس:

- يكون تحرر العديد من الهرمونات نظميا (مثال بشكل نابض أو يومي أو شهري)، لذلك قد لا يكون القياس العشوائي موثوقا وقد نحتاج إلى الفحوص المتتابعة أو الديناميكية.

اختبار الفحوص الكيميائية الحيوية الديناميكية:

- تتميز الشذوذات غالبا بفقد التنظيم السوي لإفراز الهرمون.
- إذا اشتبه بوجود عوز الهرمون فيتم اختيار اختبار التنبيه.
- إذا اشتبه بوجود زيادة الهرمون فيتم اختيار اختبار الكبت.
- كلما زادت الاختبارات التي يمكن أن نختار منها قل احتمال أن يكون أي اختبار وحيد اختبارا ناجعا ولذلك لا تفسر أي نتيجة لوحدها بشكل معزول.

التصوير:

- تلتقط الخلايا الإفرازية أيضا الركائز التي يمكن أن يتم وسمها.
- إن الأورام العارضة Incidentalomas ذات انتشار عال في معظم الغدد الصم لذلك لا يتم إجراء التفريسة Scan ما لم تثبت الفحوص الكيميائية الحيوية وجود خلل وظيفي في الغدة الصماء أو كان الورم هو المشكلة البدئية.

الخزعة:

- من الصعب تصنيف العديد من الأورام الصماوية نسيجيا (مثال السرطانة Carcinoma والورم الغدي في الكظر).

يهتم علم الغدد الصم Endocrinology بتصنيع الهرمونات وإفرازها وتأثيرها. والهرمونات رسل كيماوية لها بنيات جزيئية متنوعة يتم تحريرها من الغدد الصم وتقوم بتنسيق نشاطات العديد من الخلايا المختلفة ولهذا السبب فإن المرض الغدي الصماوي له مجال واسع من التظاهرات التي تؤثر على العديد من الأعضاء الرئيسية الأخرى. يصف هذا الفصل مبادئ علم الغدد الصم قبل التعامل مع أمراض كل غدة على حدة.

إن بعض أمراض الغدد الصم شائعة خاصة أمراض الغدة الدرقية والجهاز التناسلي وخلايا بيتا في البنكرياس (انظر الفصل السابق). على سبيل المثال يحدث خلل وظيفة الدرقية عند أكثر من 10٪ من السكان في المناطق التي ينتشر فيها عوز اليود مثل الهيمالايا، وعند 4٪ من النساء بين عمر 20–50 عاماً في المملكة المتحدة. تشكل العديد من المتلازمات الغدية النادرة تحدياً تشخيصياً خاصاً لأطباء الرعاية الأولية الذين قد يرون عدداً قليلاً جداً من هؤلاء المرضى خلال حياتهم العملية. تم وصف هذه المتلازمات لاحقاً في هذا الفصل.

غالباً ما تتم ممارسة أمراض الغدد الصم في عيادات المرضى الخارجيين وليس في أجنحة المشافي وهذا هو سبب آخر يفسر لماذا تكون العديد من المتلازمات الغدية غير مألوفة للطبيب العام. ينصح الطلاب بحضور عيادة أمراض الغدد الصم الاختصاصية لاكتساب المعرفة بالمشاكل الغدية الصماوية الشائعة.

لقد تم تقييم القليل من المعالجات الغدية بواسطة التجارب العشوائية المحكمة ويرجع سبب ذلك جزئياً إلى كون معالجة الإعاضة بالهرمون (مثل التيروكسين) ذات فوائد سريرية واضحة وأن التجارب المراقبة بالدواء الغفل Placebo -controled trials سوف تكون غير أخلاقية. كما يرجع ذلك أيضاً إلى كون العديد من المتلازمات الغدية نادرة. ولهذا فإن توصيات (الطب المركز على الأدلة Evidence-based Medicine) قليلة نسبياً، وهي تتعلق بشكل رئيسي باستخدام المعالجة المثالية أو/و المعالجة التي توافرت حديثاً مثل إعاضة الأستروجين عند النساء بعد الإياس وإعاضة الأندروجين الكظري وهرمون النمو.

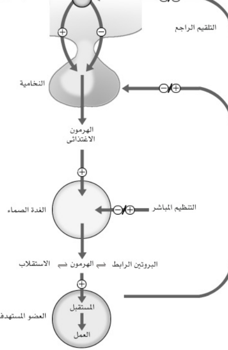
التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا والاستقصاءات
FUNCTIONAL ANATOMY, PHYSIOLOGY AND INVESTIGATIONS

الوظائف الغدية الصماوية الرئيسية والتشريح
MAJOR ENDOCRINE FUNCTIONS AND ANATOMY

رغم أن بعض الغدد الصم (مثل الغدد المجاورة للدرقية (الدريقات) والبنكرياس) تستجيب مباشرة للإشارات الاستقلابية فإن معظمها يتم التحكم به بواسطة الهرمونات التي تتحرر من الغدة النخامية. ويتم التحكم بإفراز هرمونات النخامية الأمامية عن طريق مواد تنتج في الوطاء Hypothalamus وتتحرر إلى الدم البابي الذي ينزح مباشرة للأسفل عبر السويقة النخامية (انظر الشكل 1). يتم تركيب هرمونات النخامية الخلفية في الوطاء وتنقل للأسفل عبر المحاور العصبية لتتحرر من النخامية الخلفية. إن تحرر الهرمونات من الوطاء والنخامية يتم تنظيمه

بعدد كبير من المنبهات العصبية والاستقلابية والفيزيائية والهرمونية وخاصة الضبط بالتلقيم الراجع (الارتجاع) feedback بواسطة الهرمونات التي تنتجها الغدد المستهدفة (الدرقية وقشر الكظر والغدد التناسلية). تدعى هذه الأنظمة الغدية الصماوية المتكاملة بالمحاور axes وهي مذكورة في (الشكل 2). تم وصف خصائص كل محور فيما يتعلق بالغدد المختلفة لاحقا في هذا الفصل.

يعمل عدد كبير من الجزيئات كهرمونات. حيث تعمل الببتيدات (مثل الأنسولين) والبروتينات السكرية (مثل الهرمون المنبه للدرقية، TSH) والأمينات (مثل النورأدرينالين) على مستقبلات نوعية على سطوح الخلايا وتقوم هذه المستقبلات بإرسال إشارات عبر البروتينات G و/أو الأنزيمات التي توجد على الجانب العصاري الخلوي Cytosolic من الغشاء البلازمي. وتقوم هرمونات أخرى (مثل الستيروئيدات وهرمونات الدرقية والفيتامين D) بالارتباط مع مستقبلات نوعية داخل الخلية والتي بدورها ترتبط مع عناصر الاستجابة على الـ DNA لتنظيم انتساخ الجين.



الشكل 1: نمط بدائي لمحور غدي صماوي. يظهر الشكل التنظيم عن طريق التلقيم الراجع (الارتجاع) السلبي والتحكم المباشر إضافة إلى التوازن بين الهرمون الحر الجائل الفعال والهرمون المستقلب أو المرتبط.



الشكل 2: المحاور الغدية الصماوية الرئيسية والغدد. **A**: المحاور الغدية الصماوية: إن بعض الغدد الصم الرئيسية لا تتحكم بها النخامية. وتشمل هذه الغدد المجاورة للدرقية (الدريقات) التي يتم تنظيمها بواسطة تراكيز الكالسيوم والمنطقة الكبيبية في الكظر (التي يتم تنظيمها بواسطة جهاز الأنجيوتنسين-رينين) والبنكرياس الغدي الصماوي. يظهر الخط المائل التنظيم السلبي. (ACTH= الهرمون المنمي لقشر الكظر، ADH= الهرمون المضاد للإدرار، الأرجنين فازوبريسين، CRH= الهرمون المحرر للموجهة القشرية، FSH= الهرمون المنبه للجريب، GH= هرمون النمو، GHRH= الهرمون المحرر لهرمون النمو، GnRH= الهرمون المحرر لموجهة الغدد التناسلية، IGF-1= عامل النمو الشبيه بالأنسولين -1، $IGF-BP_3$= البروتين الرابط للـIGF، LH= الهرمون الملوتن، T3= ثلاثي يودوتيرونين، T4= التيروكسين، TRH= الهرمون المحرر للموجهة الدرقية، TSH= الهرمون المنبه للدرق). **B**: الغدد الصم.

الجدول 1: تصنيف الأمراض الغدية الصماوية.	
زيادة الهرمون:	
• فرط إنتاج الغدة الأولي.	• الثانوي الناجم عن زيادة المادة الموجهة.
عوز الهرمون:	
• قصور الغدة الأولي.	• الثانوي الناجم عن عوز الهرمون الموجه.
فرط التحسس للهرمون:	
• قصور تعطيل الهرمون.	• فرط نشاط/فرط تحسس العضو المستهدف.
المقاومة للهرمون:	
• قصور تفعيل الهرمون.	• مقاومة العضو المستهدف.
الأورام غير الوظيفية.	

إن الأسلوب الكلاسيكي للعمل الغدي الصماوي يشمل الهرمونات التي يتم تركيبها في الغدد الصم ثم تتحرر إلى الدوران وتعمل في مواقع بعيدة عن أماكن إفرازها (كما في الشكل 1). وقد تم حالياً التعرف على مستويات أخرى من معقد التنظيم حيث أن معظم الأعضاء الرئيسية تفرز أيضاً هرمونات أو تساهم في الاستقلاب المحيطي وتفعيل طلائع الهرمونات Prohormones، كما أن العديد من الهرمونات تؤثر على الخلايا المجاورة (الجهاز نظير الصماوي Paracrine، مثل النواقل العصبية) أو حتى بشكل راجع على الخلايا المنشأ (الجهاز الصماوي الذاتي autocrine) ويتم تنظيم تحسس النسج المستهدفة بطريقة خاصة بكل نسيج. إن المعاني السريرية لهذا المعقد من التأثير الهرموني قد تم إدراكها حالياً فقط.

باثولوجيا الغدد الصم ENDOCRINE PATHOLOGY

يمكن تصنيف الأمراض بالنسبة لكل محور غدي صماوي أو غدة رئيسية في هذا الفصل كما هو مبين في (الجدول 1). لاحظ أن الحدثية المرضية التي تنشأ ضمن الغدة تدعى غالباً المرض الأولي Primary (مثل قصور الدرقية الأولي في التهاب الدرقية لهاشيموتو) في حين يدعى التنبيه الشاذ للغدة غالباً المرض الثانوي Secondary (مثل قصور الدرقية الثانوي عند المرضى المصابين بورم نخامي وعوز TSH). وإضافة إلى هذين الاضطرابين النوعيين للغدة هناك حدثيتان مرضيتان تؤثران على عدة غدد وهما الأمراض المناعية الذاتية النوعية للعضو (وهي شائعة) والأورام الغدية الصماوية المتعددة (وهي نادرة).

I. المرض المناعي الذاتي AUTOIMMUNE DISEASE:

يمكن من وجهة نظر علم الغدد الصم تصنيف الاضطرابات المناعية الذاتية ضمن متلازمتين كما هو مبين في (الجدول 2). إن احتمال تطور عوز غدي صماوي آخر عند المرضى الذين يراجعون بإصابة غدة واحدة أمر مختلف ويمكن التنبؤ به جزئيا فقط عن طريق تحري الأضداد الجائلة الموجهة ضد مستضدات في غدد أخرى. إن قصور الدرقية الأولي هو الاضطراب الغدي الصماوي المناعي الذاتي الوحيد المنتشر بشكل كاف يبرر التحري



Screening الروتيني عندما تكتشف الأضداد بغياب أي غدة أخرى مصابة. إن الحدوث السنوي لقصور الدرقية عند المرضى الذين لديهم أضداد جائلة ضد المكروزومات وأضداد ضد الغلوبين الدرقي هي حوالي 2٪.

II. الأورام الغدية الصماوية المتعددة (MEN) MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA:

هي متلازمات جسدية سائدة نادرة تتميز بفرط التنسج وتشكل الأورام الغدية أو الأورام الخبيثة في عدة غدد. وهي تقع ضمن مجموعتين كما هو مبين في (الجدول 3). إضافة لذلك هناك عائلات تكون فيها أورام مفردة معينة أكثر انتشارا مثال مع ضخامة النهايات أو ورم القواتم. كذلك فإن أمراضا وراثية أخرى تصيب الجينات الكابتة للورم قد تتظاهر على شكل أورام غدية صماوية (مثل ورم القواتم في متلازمة فون هيبل- لينداو).

يجب التفكير بمتلازمات الـ MEN عند كل المرضى الذين لديهم اضطرابين أو أكثر من الاضطرابات ذات العلاقة (مثل فرط الكالسيوم الدم وورم النخامية) وعند المرضى الذين لديهم أورام وحيدة ويذكرون وجود أورام غدية صماوية أخرى في عائلاتهم.

الجدول 2: المتلازمات الغدية المناعية الذاتية المتعددة.

النمط 1:	
• داء أديسون.	• قصور الدريقات.
• داء المبيضات الجلدي المخاطي المزمن.	
النمط 2:	
• قصور الدرقية الأولي.	• فقر الدم الوبيل.
• قصور الغدد التناسلية الأولي.	• داء أديسون.
• النمط 1 من الداء السكري.	• البهاق.

الجدول 3: متلازمات الأورام الغدية الصماوية المتعددة (MEN).

MENI (متلازمة ويرنر Werner's syndorme):
- فرط الدريقات الأولي.
- أورام النخامية.
- الأورام البنكرياسية (مثل الورم الجزيري والورم الغاسترينى).

MENII (متلازمة سيبل Sipple's syndrome):
- فرط الدريقات الأولي.
- السرطانة اللبية في الدرق.
- ورم القواتم.

إضافة لذلك يحدث في متلازمة MENIIb تغيرات في النمط الظاهري (تشمل الخلقة المارفانية الشكل Marfanoid habitus والشذوذات الهيكلية وميناء الأسنان الشاذ والأورام العصبية المخاطية المتعددة.

لقد تم إنجاز تطورات هامة في السنوات الأخيرة في مجال إثبات الأسباب الوراثية لهذه المتلازمات. تنجم MEN1 عن طفرات معطلة في المينين menin وهو جين مثبط للورم. وفي MENII تؤدي الطفرات في طليعة الجين الورمي RET (RETproto-oncogene) إلى تنشيط بنيوي لكيناز التيروزين المترافقة مع الغشاء. تتحكم الـRET بتطور الخلايا التي تهاجر من العرف العصبي، وتترافق طفرات مختلفة تسبب فقد وظيفة RET كيناز مع داء هيرشبرنغ Hirschsprung s disease. إن الطفرات الجسدية لهذه الجينات قد تم وصفها في الأورام الفرادية مثل طفرات المينين في الأورام الغدية في الدريقات وطفرات RET في السرطانة الدرقية الحليمية.

وبما أن هذه الاضطرابات الجسدية السائدة ذات نفوذية تامة Full penetrance فإن هناك فرصة 50٪ لأن يحمل المورثة المصابة الأقارب من الدرجة الأولى للمريض المصاب بـMEN، وكان يتم سابقا تحري أقارب الحالات الدالة Index Cases باستخدام الاختبارات الكيميائية الحيوية (MENI: كالسيوم البلازما والبرولاكتين والغاسترين، و MENII كالسيوم البلازما والميتانيفرينات metanephrines البولية واختبار كالسيوم بنتاغاسترين مع قياسات الكالسيتونين). يمكن أن تحدث الأورام في أي عمر لذلك كان لابد من تكرار هذه الفحوص وكان ذلك يتم سنويا عادة. أما حاليا فإن التشخيص الجيني الدقيق قد أصبح متوافراً لكلا المتلازمتين. إن الاستشارة الوراثية ضرورية. إن الأقارب غير المصابين لا يتجنبون فقط التحري الكيميائي الحيوي لكنهم يعرفون أيضا أنهم لن يمرروا المتلازمة إلى أطفالهم. يوصى عند الأقارب المصابين بـ MENII بإجراء استئصال الدرقية Thyroidectomy الوقائي في عمر مبكر لمنع حدوث السرطانة اللبية في الدرقية، وإجراء التحري الكيميائي الحيوي من أجل باقي التظاهرات.

استقصاء المرض الغدي الصماوي INVESTIGATION OF ENDOCRINE DISEASE

إن فهم الاستقصاءات الكيميائية الحيوية أمر هام في علم الغدد الصم. فيمكن قياس معظم الهرمونات في الدم، لكن الظروف التي تؤخذ فيها العينة أمر حاسم غالبا خاصة بالنسبة للهرمونات ذات الإفراز النبضي (مثل هرمون النمو) أو ذات التغير الفيزيولوجي الواضح (مثل التبدلات النهارية للكورتيزول أو التبدلات الشهرية للستيروئيدات الجنسية عند النساء قبل الإياس). يحتفظ بالاستقصاءات الأخرى (مثل التصوير والخزعة) عادة للمرضى الذين يراجعون بورم (مثل ورم في الدرقية أو النخامية) أو للذين يكون قد تم التشخيص الكيميائي الحيوي عندهم. إن مبادئ الاستقصاء مبينة في (الصفحة 100). يكون اختيار الفحص براغماتياً Pragmatic غالبا. فبعض الفحوص جذابة، رغم أن الدراسات السريرية أظهرت أنها ذات قيمة توقع ضعيفة (مثل اختبار الميتيرابون Metyrapone Test في متلازمة كوشينغ)، كما أن الإمكانيات المحلية وسهولة أخذ العينات وإجراء القياسات المخبرية الموثوقة تعتبر من الاعتبارات الهامة. تم وصف الفحوص النوعية الخاصة بكل غدة في المقاطع التالية. تم إعطاء القيم المرجعية للتراكيز الهرمونية في البلازما عند البالغين في الملحق.

التظاهرات الرئيسية للمرض الغدي الصماوي
MAJOR MANIFESTATIONS OF ENDOCRINE DISEASE

تتظاهر الأمراض الغدية الصماوية كما تم وصف ذلك سابقا بطرق مختلفة عديدة. تم وصف المتلازمات الكلاسيكية الخاصة بكل غدة في المقاطع التالية. إن أشيع تظاهرات كلاسيكية هي تظاهرات المرض الدرقي والاضطرابات التناسلية وفرط كالسيوم الدم. إضافة لذلك فإن الأمراض والاضطرابات الصماوية غالبا ما تكون جزءا من التشخيص التفريقي للشكاوى الرئيسية التي نوقشت في فصول أخرى من هذا الكتاب وتشمل شذوذات الكهارل وفرط ضغط الدم والسمنة وتخلخل العظام. ورغم أن أمراض الغدة الكظرية والوطاء والنخامية نادرة نسبيا، فإن تشخيصها يعتمد غالبا على المراقبة السريرية الذكية لمريض لديه شكاوى غير نوعية، لذلك من المهم أن يكون الأطباء متآلفين مع مظاهرها الأساسية.

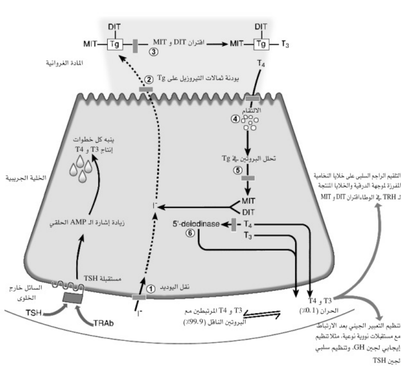
الغدة الدرقية
THE THYROID GLAND

يعمل محور الدرقية على تنظيم الاستقلاب. إن مرض الدرقية بأشكاله المختلفة شائع الحدوث ويصيب حوالي 5٪ من السكان ويكون بشكل غالب عند النساء.

التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا والاستقصاءات
FUNCTIONAL ANATOMY, PHYSIOLOGY AND INVESTIGATIONS

يظهر (الشكل 3) فيزيولوجيا الدرقية، ويظهر (الجدول 4) تصنيف أمراض الدرقية. تفرز الغدة الدرقية التيروكسين (T_4) بشكل غالب وكميات قليلة من ثلاثي يودوالتيرونين (T_3) فقط، ويتم تقريبا إنتاج 85٪ من T_3 عن طريق إزالة اليود الأحادي Monodeiodination من T_4 في نسج أخرى مثل الكبد والعضلات والكلية. لا يكون T_4 فعالا على الأرجح استقلابيا حتى يتحول إلى T_3 ولذلك يمكن اعتباره طليعة هرمون. يجول T_3 و T_4 في البلازما مرتبطين بشكل كامل تقريبا (أكثر من 99.9٪) مع البروتينات الناقلة وبشكل رئيسي الغلوبولين الرابط للتيروكسين (TBG). إن جزءا صغيرا من الهرمون الحر أو غير المرتبط هو الذي ينتشر إلى النسج ويعطي تأثيره الاستقلابي. يمكن قياس التركيز الإجمالي لـT3 و T4 أو تركيز T3 و T4 الحرين في البلازما، لكن فائدة قياسات الهرمون الحر تكمن في كونه لا يتأثر بتبدلات تركيز البروتينات الرابطة، فمثلا ترتفع مستويات TBG أثناء الحمل وقد يرتفع T3 و T4 الإجماليين لكن مستويات هرمون الدرقية الحر تكون سوية.

يتم تنبيه إنتاج T3 و T4 في الدرقية بواسطة موجهة الدرقية Thyrotrophin (الهرمون المنبه للدرقية TSH) وهو بروتين سكري يتحرر من الخلايا المفرزة لموجهة الدرقية في النخامية الأمامية (خلايا Thyrotroph) استجابة لببتيد ثلاثي وطائي هو الهرمون المحرر للموجهة الدرقية TRH. يمكن إظهار وجود نظم يومي Circadian rhythm لإفراز TSH وتكون الذروة في الساعة 10.00 والحضيض في الساعة 11.00 لكن التبدل صغير ولا يؤثر على توقيت سحب الدم عند تقييم الوظيفة الدرقية.



الشكل 3: تركيب وإفراز هرمون الدرقية وأماكن التثبيط بواسطة الأدوية المضادة للدرقية. إن أماكن عمل الأدوية المضادة للدرقية هي كالآتي: 1. بيركلورات البوتاسيوم، 2 و3. الكاربيمازول والبروبيل تيوراسيل، 4. الليثيوم، اليود، 5. اليود، 6. البروبيل تيوراسيل، (Tg= الغلوبولين الدرقي، MIT= التيروزين أحادي اليود، DIT= التيروزين ثنائي اليود، TRH= الهرمون المحرر لموجهة الدرقية، TRAb= أضداد مستقبل TSH توجد عند مرضى داء غريفز).

الجدول 4: تصنيف المرض الدرقي.

	الأولي	الثانوي
زيادة الهرمون:	– داء غريفز. – الدراق متعدد العقيدات. – الورم الغدي. – التهاب الدرقية تحت الحاد.	الورم المفرز لـ TSH في النخامية.
عوز الهرمون:	– التهاب الدرقية لهاشيموتو. – قصور الدرقية الضموري.	قصور النخامية.
فرط التحسس للهرمون:		
المقاومة للهرمون:	– متلازمة المقاومة لهرمون الدرقية. – عوز 5 –مونودي أيوديناز (5 –نازعة اليود الأحادي).	
الأورام غير الوظيفية:	– السرطانة المتمايزة. – السرطانة اللبية. – اللمفوما.	

الجدول 5: أنماط نتائج اختبارات وظيفة الدرقية عند المرضى المصابين بمرض درقي.

نمط المرض	T4	T3	TSH
فرط الدرقية التقليدي (95٪ من الحالات).	مرتفع	مرتفع	غير قابل للكشف.
فرط الدرقية الناجم عن T3 (5٪ من الحالات).	سوي [1]	مرتفع	غير قابل للشكف.
فرط الدرقية تحت السريري.	سوي[1]	سوي[1]	غير قابل للكشف
قصور الدرقية الأولي .	منخفض	لا يستطب[2]	مرتفع (أكثر من 20 ملي وحدة/ل عادة).
قصور الدرقية تحت السريري.	سوي[3]	لا يستطب[2]	مرتفع.
قصور الدرقية الثانوي، أي مرض في النخامية أو الوطاء.	منخفض	لا يستطب[2]	غير قابل للكشف عادة[4].
المرض غير الدرقي.	مرتفع	منخفض أو سوي أو مرتفع[5]	غير قابل للكشف عادة.

1. عادة في الجزء الأعلى من المجال المرجعي. 2. إن قياس T3 ليس مؤشراً حساساً لقصور الدرقية ويجب عدم طلبه.
3. عادة في الجزء الأدنى من المجال المرجعي. 4. قد يكون سوياً أو حتى مرتفعاً قليلاً بسبب إنتاج الأشكال المرتكسة مناعياً من TSH التي ليس لها أية فعالية بيولوجية. 5. يعتمد ذلك على جهاز المقايسة.

هناك تلقيم راجع سلبي لهرمونات الدرق على الخلايا المفرزة لموجهة الدرقية كما هو الحال في فرط الدرقية حيث يؤدي ارتفاع تراكيز T3 و T4 في البلازما إلى تثبيط إفراز TSH. كذلك في قصور الدرقية الناجم عن مرض في الغدة الدرقية حيث يترافق انخفاض T3 و T4 مع ارتفاع مستويات TSH الجائلة. إن النخامية الأمامية حساسة جدا للتغيرات الصغيرة في مستويات الهرمون الدرقي ضمن المجال السوي. ورغم أن المجال المرجعي لـT4 الإجمالي هو 60–150 نانومول/ل فإن ارتفاعا أو انخفاضا بمقدار 20 نانومول/ل عند شخص مستوى الهرمون الاعتيادي لديه 100 نانومول/ل سيترافق من جهة مع مستويات TSH غير قابلة للكشف ومن جهة أخرى مع ارتفاع TSH. إن اجتماع T3 و T4 السويين مع تثبيط أو ارتفاع TSH يدعى بفرط الدرقية تحت السريري Subclinical وقصور الدرقية تحت السريري على الترتيب (انظر الجدول 5).

التظاهرات الرئيسية للمرض الدرقي
MAJOR MANIFESTATIONS OF THYROID DISEASE

إن التظاهرات الرئيسية للمرض الدرقي هي فرط الدرقية وقصور الدرقية والدراق Goitre. ورغم أنه لا توجد مجموعة عمرية مستثناة فإن المرضى عادة من الإناث في منتصف العمر. وتصيب هذه الاضطرابات بمجموعها حوالي 5٪ من السكان. إضافة لذلك فقد أدت إمكانية الوصول السريع للاختبارات الدقيقة لوظيفة الدرقية والميل الزائد لإجراء التحري عند أشخاص معينين (مثل الكهول والمرضى في المشافي) إلى التعرف على المرضى الذين لديهم نتائج شاذة وكانوا إما لا عرضيين أو كان لديهم شكاوى غير نوعية مثل التعب وزيادة الوزن.

I. فرط الدرقية HYPERTHYROIDISM:

A. السببيات:

يظهر (الجدول 6) أسباب فرط الدرقية. من الواضح أهمية كشف السبب من أجل وصف المعالجة المناسبة. يكون فرط الدرقية في أكثر من 90٪ من الحالات ناجما عن داء غريفز أو الدراق متعدد العقيدات أو العقيدة الدرقية الوظيفية المستقلة (الورم الغدي السمي). إن زيادة إفراز TSH النخامي (الذي قد يكون أو لا يكون ناشئا عن ورم) والفعالية داخلية المنشأ المنبهة للدرقية التي تقوم بها موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية hCG عند المصابات بالرحى العدارية أو السرطانة المشيمائية Choriocarcinoma، والورم المسخي المبيضي الحاوي على نسيج درقي (السلعة المبيضية Struma ovarii) والسرطانة الانتقالية المتمايزة في الدرقية كل ذلك نادر جدا ولذلك من غير المحتمل مصادفة الحالات السابقة خارج نطاق ممارسة الأخصائي.

B. المظاهر السريرية:

يظهر (الجدول 7) المظاهر السريرية لفرط الدرقية. إن أشيع الأعراض هي فقد الوزن مع شهية طبيعية أو مزدادة وعدم تحمل الحرارة والخفقان والرعاش Tremor والهيوجية. ورغم أن التشخيص السريري يمكن أن يتم عادة، لكن من المهم تأكيد الانطباع السريري بطريقة كيميائية حيوية بإجراء أكثر من اختبار واحد من اختبارات الوظيفة الدرقية نظرا لإمكانية الحاجة للمعالجة الطبية المديدة أو المعالجة المخربة Destructive.

الجدول 6: أسباب فرط الدرقية وتواترها النسبي.

السبب	التواتر [1] (٪)
داء غريفز:	76
الدراق متعدد العقيدات	14
العقيدة الدرقية الوحيدة الوظيفية المستقلة	5
التهاب الدرقية:	
تحت الحاد (دي كيرفان) [2]	3
بعد الوضع [2]	0.5
المحرض باليود:	
الأدوية (مثل الأميودارون) [2]	1
وسط التباين في التصوير الشعاعي [2]	–
برنامج الوقاية باليود [2]	–
المصدر خارج الدرق للهرمون الدرقي الزائد:	
فرط الدرقية الصنعي [2]	0.2
السلعة المبيضية [2]	–
المحرض بـ TSH:	
إفراز TSH غير الملائم من النخامية.	0.2
السرطانة المشيمائية والرحى العدارية	–
السرطانة الجريبية ± الانتقالات	0.1

1. في سلسلة من 2087 مريضا راجعوا المشفى الملكي في أدنبرغ على مدى 10 سنوات.

2. يتميز بأن نتيجة اختبار قبط اليود المشع يمكن إهمالها.

C. الاستقصاءات:

يكون T3 وT4 مرتفعين في المصل عند أغلبية المرضى، لكن في 5٪ من المرضى يكون T4 على الحد الأعلى من المجال السوي و T3 مرتفعا (التسمم الدرقي الناجم عن T3-Thyrotoxicosis T3) خاصة عند المرضى الذين لديهم فرط الدرقية الناكس بعد الجراحة أو بعد شوط علاجي من الأدوية المضادة للدرقية. يكون TSH المصلي في فرط الدرقية الأولي غير قابل للكشف عند أقل من 0.1 ملي وحدة/ل (انظر الجدول 5). إن الشذوذات الأخرى غير النوعية مذكورة في (الجدول 8). إن الاختبارات الأخرى التي قد تكون مطلوبة لإثبات سبب فرط الدرقية تشمل قياس أضداد مستقبل الـTSH (TRAb)، ترتفع في داء غريفز) واختبارات القبط والتفريس بالنظير المشع (انظر الجدول 6 والشكل 6).

الجدول 7: المظاهر السريرية لفرط الدرقية.	
الدراق:	
• منتشر مع أو دون اللغط[1].	• عقيدي.
المعدية المعوية:	
• فقد الوزن رغم الشهية الطبيعية أو المزدادة[2]. • زيادة التبرز[2]. • الإسهال والإسهال الدهني.	• فقدان الشهية[3]. • الإقياء.
القلبية التنفسية:	
• الخفقان[2]، تسرع القلب الجيبي، الرجفان الأذيني[3]. • زيادة ضغط النبض. • وذمة الكاحل بغياب قصور القلب.	• الخناق واعتلال العضلة القلبية وقصور القلب[3]. • الزلة التنفسية عند الجهد[2]. • سورة الربو.
العصبية العضلية:	
• النزق (العصبية)، الهيوجية، التقلقل الانفعالي[2]، الذهان. • الرعاش. • فرط المنعكسات- الرمع.	• ضعف العضلات، اعتلال العضل الدانى، الاعتلال العضلى البصلى. • الشلل الدورى (غالبا عند الصينيين).
الجلدية:	
• زيادة التعرق[2]، الحكة. • الحمامى الراحية، الوحمات العنكبوتية. • انفكاك الظفر. • الثعلبة.	• التصبغ، البهاق[1]. • تعجر الأصابع[1]. • الوذمة المخاطية أمام الظنبوب[1].
التكاثرية:	
• انقطاع الحيض/ ندرة الطموث. • العقم، الإجهاض العفوي.	• فقد الشبق، العنانة.
العينية:	
• انكماش الجفن، تلكؤ الجفن[1]. • الشعور بوجود رمل في العين[1]، الدمعان الزائد[2]. • وذمة الملتحمة[1].	• الجحوظ[1]، تقرح القرنية[1]. • الشلل العينى[1]، الشفع[1]. • وذمة الحليمة[1]، فقد حدة الإبصار[1].
أخرى:	
• عدم تحمل الحرارة[2]. • التعب[2]، الخمول[3]. • تثدي الرجل.	• اعتلال العقد اللمفاوية[1]. • العطش. • تخلخل العظام[3].

1. مظاهر لداء غريفز فقط. **2.** أشيع أعراض فرط الدرقية بصرف النظر عن السبب. **3.** مظاهر وجدت بشكل خاص عند المرضى الكهول.

الجدول 8: الشذوذات الكيميائية الحيوية غير النوعية في فرط الدرقية.

خلل الوظيفة الكبدية:

- ارتفاع خفيف في تراكيز البيلروبين والألانين أمينو ترانسفيراز والغاما- غلوتاميل ترانسفيراز، وارتفاع الفوسفاتاز القلوية المشتقة من العظم والكبد.

فرط كالسيوم الدم الخفيف (5٪).

البيلة السكرية:

- الداء السكري المرافق.
- تأخر (تلكؤ) التخزين.

II. قصور الدرقية HYPOTHYROIDISM:

A. السببيات:

إن انتشار قصور الدرقية الأولي هو 1:100 لكنه يزداد إلى 5:100 إذا تم إضافة المرضى المصابين بقصور الدرقية تحت السريري (T4 سوي مع ارتفاع TSH). تبلغ نسبة الإناث إلى الذكور حوالي 6:1.

هناك أسباب متنوعة لقصور الدرقية الأولي (انظر الجدول 9) لكن قصور الدرقية الضموري العفوي وقصور الدرقية التالي لمعالجة فرط الدرقية باليود I^{131} أو جراحياً وقصور الدرقية بسبب التهاب الدرقية لهاشيموتو تشكل أكثر من 90٪ من الحالات في بقاع العالم التي ليس فيها عوز يودي هام.

B. المظاهر السريرية:

تعتمد المظاهر السريرية على مدة وشدة قصور الدرقية، فإذا تطور قصور الدرقية الكامل عند المريض بشكل مخاتل على مدى شهور أو حتى سنوات فإن العديد من المظاهر السريرية المذكورة في (الجدول 10) تميل لأن تكون موجودة. يؤدي قصور الدرقية المديد إلى ارتشاح العديد من نسج الجسم بعديدات السكاريد المخاطية وحمض الهيالورونيك وسلفات الكوندروتين Chondroitin sulphate وتكون النتيجة حدوث الصوت منخفض الطبقة وضعف السمع والكلام غير الواضح بسبب ضخامة اللسان وانضغاط العصب المتوسط عند الرسغ. أما ارتشاح الأدمة فيؤدي لحدوث الوذمة غير الانطباعية أو الوذمة المخاطية Myxoedema التي أكثر ما تكون وضوحاً في جلد

الجدول 9: تصنيف قصور الدرقية الأولي.

• العفوي الضموري.	• الدُراقي:
• التالي لتخريب الدرقية (التالي لاستخدام I^{131}).	التهاب الدرقية لهاشيموتو.
• تحت السريري.	المحرض بالأدوية.
• العابر.	عوز اليود.
• الخلقي.	خلل تكون الهرمونات.

اليدين والقدمين والأجفان. غالباً ما يكون الانتفاخ Puffiness الناجم حول الحجاج مميزاً وعندما يجتمع مع الشحوب الوجهي الناجم عن تضيق الأوعية وفقر الدم أو مع اللون الأصفر الليموني الخفيف في الجلد الناجم عن وجود الكاروتين في الدم مع الشفاه الأرجوانية والبيغ الوجني Malar flush فإن التشخيص السريري يكون بسيطاً. إن معظم حالات قصور الدرقية ليست واضحة جداً. ومالم يتم التفكير بالتشخيص عند سيدة في منتصف العمر تشكو من التعب أو زيادة الوزن أو الاكتئاب أو لديها متلازمة نفق الرسغ فإن فرصة المعالجة الباكرة سوف تضيع.

الجدول 10: المظاهر السريرية لقصور الدرقية.	
عامة:	
• التعب، النيمومة Somnolence (الوسن).	• البحة.
• زيادة الوزن.	• الدُراق.
• عدم تحمل البرد.	
القلبية التنفسية:	
• بطء القلب وفرط ضغط الدم، الخناق، قصور القلب*.	• الانصباب الجنبى والتاموري*.
• اللويحات الصفراء.	
العضلية العصبية:	
• الأوجاع والآلام وتيبس العضلات.	• الإكتئاب، الذهان*.
• تأخر استرخاء المنعكسات الوترية.	• الرنح المخيخى*.
• متلازمة نفق الرسغ، الصمم.	• تأتر العضل* Myotonia.
الدموية:	
• كبر الكريات Macrocytosis.	
• فقر الدم:	
– عوز الحديد (النساء قبل سن الإياس).	
– سوى الصباغ.	
– الوبيل.	
الجلدية:	
• جفاف وتقشر الجلد والشعر، الثعلبة.	• الحمامى الحرورية (Granny's tartan).
• الشفاه الأرجوانية والبيغ الوجنى ووجود الكاروتين في الدم.	• الوذمة المخاطية.
• البهاق.	
التكاثرية:	
• غزارة الطمث.	• ثر اللبن*.
• العقم.	• العنانة*.
المعدية المعوية:	
• الإمساك.	• الحبن*.
• العلوص (انسداد الأمعاء) *.	
* مظاهر نادرة لكنها معروفة جيداً.	

C. الاستقصاءات:

يكون T4 المصلي منخفضا و TSH مرتفعا ويتجاوز عادة 20 ملي وحدة/ل في أشيع شكل من قصور الدرقية وهو قصور الدرقية الأولي الناجم عن اضطراب داخلي المنشأ في الغدة الدرقية. إن تراكيز T3 المصلية لا تميز بشكل موثوق بين المرضى أسوياء الدرقية Euthyroid ومرضى قصور الدرقية ويجب ألا يقاس. تشمل الشذوذات الأخرى غير النوعية ارتفاع أنزيم لاكتات دي هيدروجيناز (LDH) وأنزيم كيناز الكرياتين وارتفاع تراكيز الكولسترول وثلاثي الغليسريد وانخفاض صوديوم المصل. يظهر مخطط كهربية القلب بشكل كلاسيكي في قصور الدرقية المديد والشديد وجود بطء القلب الجيبي مع نقص فولتاج المركبات وشذوذات القطعة ST والموجة T. يوجد في قصور الدرقية الثانوي النادر ضمور في الغدة الدرقية السوية وراثياً ناجم عن فشل إفراز TSH عند مريض لديه مرض في الوطاء أو النخامية الأمامية مثل الورم الغدي الكبير في النخامية. يكون T4 المصلي منخفضا كما أن TSH قد يكون منخفضا أو سويا أو حتى مرتفعا بشكل خفيف، ولهذا السبب فإن تحري المرض الدرقي بقياس TSH لوحده وهي سياسة مخبرية تنتشر بشكل متزايد سوف يؤدي إلى فقدان حالات من قصور الدرقية الثانوي مع ما يتبع ذلك من نتائج خطيرة ممكنة. إن الأضداد الموجهة ضد البيروكسيداز الدرقية تقترح وجود قصور الدرقية الضموري العفوي أو التهاب الدرقية لهاشيموتو في حال وجود الدراق. نادرا ما نحتاج إلى استقصاءات إضافية مع افتراض عدم وجود اشتباه بقصور الدرقية العابر.

III. ضخامة الدرقية THYROID ENLARGEMENT:

إن ضخامة الدرقية المجسوسة أمر شائع وتصيب حوالي 5٪ من السكان رغم أن القلة منهم يراجعون الطبيب، وغالبا ما يتم هذا الأمر لأن صديقا أو قريبا قد لاحظ وجود كتلة في العنق. هناك عدة أسباب تتراوح من الدراق المنتشر الطري الذي يحدث في فترة البلوغ والشباب إلى الدراق متعدد العقيدات الذي يحدث في منتصف العمر وما بعد والذي قد يتطور إلى فرط الدرقية، والعقدة الوحيدة التي يمكن أن توجد في أي عمر. وفي حين يكون الدراق المنتشر والدراق متعدد العقيدات سليمين بشكل ثابت تقريبا فإن هناك فرصة 1:20 لحدوث الخباثة في الآفة الوحيدة الحقيقية.

IV. نتائج اختبارات وظيفة الدرقية الشاذة:
ABNORMAL THYROID FUNCTION TEST RESULTS:

إن واحدة من أشيع المشاكل في الممارسة الطبية هي كيفية تدبير المرضى الذين لديهم نتائج شاذة في وظيفة الدرقية دون أن يكون لديهم علامات أو أعراض واضحة للمرض الدرقي. ويمكن تقسيم هذه النتائج الشاذة لأغراض الممارسة إلى ثلاث مجموعات.

A. فرط الدرقية تحت السريري:

يكون TSH المصلي في هذه الحالة غير قابل للكشف بينما يكون T_3 و T_4 في المصل على الحدود العليا للمجال المرجعي الخاص بهما. غالبا ما يوجد هذا الترافق عند المرضى المصابين بالدراق العقيدي. وإن هؤلاء المرضى معرضون لزيادة خطر الرجفان الأذيني وتخلخل العظام ولهذا فإن الرأي المتفق عليه هو أن هؤلاء المرضى لديهم فرط درقية خفيف ويحتاجون للمعالجة وذلك باستخدام ^{131}I عادة، كما أن المراجعة السنوية أمر أساسي حيث أن معدل التحول إلى فرط الدرقية مع ارتفاع تراكيز T4 و/أو T3 هو 5٪ كل سنة.

B. قصور الدرقية تحت السريري:

يكون TSH المصلي في هذه الحالة مرتفعا وتراكيز T3و T4 في المصل عادة على الحدود الدنيا للمجال المرجعي الخاص بهما، وغالبا ما يصادف ذلك بعد معالجة فرط الدرقية جراحيا أو باليود المشع ^{131}I وقد يستمر لعدة سنوات رغم أن هناك تطورا لامفر منه إلى قصور الدرقية الواضح خاصة إذا وجدت الأضداد في المصل الموجهة ضد البيروكسيداز الدرقية. إن الرأي في هذه الحالة هو اعتبار هؤلاء المرضى مصابين بقصور درقية خفيف لكنه ليس أعراضياً وإنه من الأفضل معالجة قصور الدرقية باكرا بدلا من خطر عدم المتابعة والتظاهر لاحقا بقصور الدرقية الشديد. يجب إعطاء التيروكسين بجرعة 50-150 مكروغرام يوميا بشكل كاف لإعادة تركيز TSH المصلي إلى السواء.

EBM
قصور الدرقية تحت السريري ـــ التطور إلى قصور الدرقية الواضح:
إن الخطر السنوي لتطور قصور الدرقية الواضح عند المرضى اللاعرضيين الذين لديهم ارتفاع TSH المصلي مع تراكيز سوية من T3 و T4 يزداد من 2.1٪ إلى 4.6٪ إذا تم كشف أضداد البيروكسيداز الدرقية.

C. المرض غير الدرقي:

يحدث عند المرضى العليلين (مثل المصابين باحتشاء العضلة القلبية أو ذات الرئة) نقص في تحول T4 إلى T3 في المحيط، كما يحدث أيضا تغيرات في البروتينات الرابطة وألفتها لهرمونات الدرقية. إضافة لذلك قد تكون تراكيز TSH المصلي دون الحدود السوية نتيجة للمرض بحد ذاته أو بسبب استخدام أدوية مثل الستيروئيدات القشرية أو الدوبامين. إن أشيع ترافق هو انخفاض TSH المصلي وارتفاع T4 مع T3 سوي أو منخفض. لكن يمكن رؤية العديد من أنماط اختبارات الوظيفة الدرقية ويعتمد ذلك على نمط المقايسة المستخدمة. قد يحدث أثناء النقاهة ارتفاع تراكيز TSH إلى مستويات توجد في قصور الدرقية الأولي ويستدعي ذلك عدم إجراء تقييم كيميائي حيوي لوظيفة الدرقية عند المرضى المصابين بمرض غير درقي إلا إذا وجد دليل جيد على وجود مرض درقي مرافق مثل الدراق والجحوظ. إذا وجدت نتائج شاذة فيجب عدم إعطاء أي معالجة وإعادة الاختبارات بعد الشفاء.

فرط الدرقية HYPERTHYROIDISM

I. داء غريفز GRAVES' DISEASE:

يتميز داء غريفز سريريا عن باقي أشكال فرط الدرقية بوجود ضخامة درقية منتشرة مع اعتلال عيني ونادرا الوذمة المخاطية أمام الظنبوب. قد يحدث داء غريفز في أي عمر لكنه غير شائع قبل البلوغ وأشيع ما يصيب مجموعة الأعمار بين 30–50 عاما.

A. الإمراض:

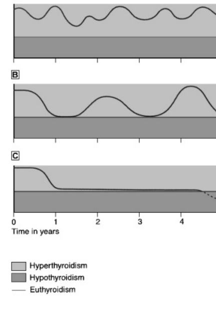
إن داء غريفز هو الشكل الرئيسي من فرط الدرقية المتواسط مناعيا، والشكل الآخر هو التهاب الدرقية التالي للوضع Post-Partum.

ينجم فرط الدرقية عن إنتاج أضداد من نوع IgG موجهة ضد مستقبلة TSH على الخلية الجريبية الدرقية والتي تعمل على تنبيه إنتاج الهرمون الدرقي وتشكيل دراق في غالبية الحالات. تدعى هذه الأضداد الغلوبولينات المناعية المنبهة للدرقية أو أضداد مستقبلة TSH (TRAb) ويمكن أن تكشف في المصل عند معظم المرضى المصابين بداء غريفز.

هناك ترافق عند القوقازيين بين داء غريفز و $HLA\text{-}B_8$ و DR_3 و DR_2، كذلك يترافق مع عدم القدرة على إفراز الشكل البروتيني السكري الذواب بالماء من مستضدات الزمر الدموية ABO، وهذان الأمران يتم ترميزهما على الصبغيين 6 و 19 على الترتيب. لقد أظهرت الدراسات العائلية أن 50٪ من التوائم أحادية الزيجوت متوافقون للإصابة بفرط الدرقية مقابل 5٪ من التوائم ثنائية الزيجوت.

إن المحرض لتطور فرط الدرقية عند الأشخاص المستعدين وراثيا قد يكون الخمج الفيروسي أو الجرثومي رغم عدم وجود أي إثبات، لكن هناك ذرار معينة من المتعضيات المعوية مثل الإشريكية القولونية واليرسنية الملهبة للمعي والقولون تملك مستقبلات TSH غشائية خلوية، وإن إنتاج أضداد لهذه المستضدات الجرثومية والتي قد تتفاعل بشكل متصالب مع مستقبلة TSH على الخلية الجريبية الدرقية عند المضيف يمكن أن يؤدي لتطور فرط الدرقية.
لا يعتبر الكرب عادة من السببيات الهامة لكن العديد من خبراء الغدد الصم يتأثرون من وقت لآخر بالعلاقة الزمنية بين بداية فرط الدرقية وحدوث حدث هام في الحياة مثل وفاة شخص قريب. قد تؤدي إضافات Supplementation اليود في مناطق عوز اليود إلى تطور فرط الدرقية لكن هذا لا يحدث إلا عند الأشخاص الذين لديهم داء غريفز تحت سريري موجود سابقا. يرتبط التدخين بشكل ضعيف مع فرط الدرقية في داء غريفز لكنه يرتبط بقوة مع تطور الاعتلال العيني.

يفترض أن يكون تركيز TRAb في المصل متأرجحا بسبب السير الطبيعي لداء غريفز (انظر الشكل 4). يعتقد أن قصور الدرقية النهائي المشاهد عند بعض المرضى ناجم عن وجود غلوبولين مناعي آخر (أضداد حاصرة موجهة ضد مستقبلة TSH) وعن التخريب النسيجي بواسطة الأضداد السامة للخلايا والمناعة الخلوية.



الشكل 4: السير الطبيعي لفرط الدرقية في داء غريفز. A و B: يكون لدى غالبية المرضى (60٪) إما فترات مديدة من فرط الدرقية متأرجح الشدة أو فترات متناوبة من النكس والهداة. **C**: عند الأقلية من المرضى تحدث نوبة وحيدة قصيرة الأمد يليها فترة هدأة (هجوع) مديدة وفي بعض الحالات يتبعها بداية متأخرة لقصور الدرقية.

إن إمراضية الاعتلال العيني Ophthalmopathy والاعتلال الجلدي Dermopathy غير مفهومة بشكل جيد، وإن كلا الاعتلالين متواسطان بالمناعة لكن الضد أو الأضداد الذاتية التي تؤدي إلى تراكم اللمفاويات موضعيا لم يتم كشفها بعد، ويحدث ضمن الحجاج (والأدمة) تكاثر للأرومات الليفية Fibroblasts متواسط بالسيتوكين وتفرز هذه الأرومات الغليكوز أمينوغليكانات المسترطبة Hydrophilic glycosaminoglycans. إن زيادة محتوى السائل الخلالي الناجمة إضافة إلى الرشاحة الخلوية الالتهابية المزمنة تسببان تورما واضحا في عضلات العين الخارجية (انظر الشكل 5) وارتفاعا في الضغط خلف المقلة. تتدفع العين للأمام (Proptosis، الجحوظ) ويحدث في الحالات الشديدة انضغاط العصب البصري. ويحدث أخيرا تليف في عضلات العين الخارجية.

B. المظاهر السريرية:

1. الدراق:

تكون الغدة المتضخمة ضخامة منتشرة أكبر بمرتين إلى ثلاث مرات عادة من الحجم السوي. وقد تتظاهر زيادة الجريان الدموي بهرير أو لغط bruit. يمكن عند بعض المرضى خاصة الكهول ألا تجس ضخامة درقية أو قد تكون الغدة عقيدية. تميل الدراقات الكبيرة للحدوث عند الشباب.

2. الاعتلال العيني:

يوجد الاعتلال العيني عند 50٪ فقط من المرضى عند أول مراجعة لهم، لكنه قد يتطور بعد المعالجة الناجحة لفرط الدرقية في داء غريفز أو قد يسبق الاعتلال العيني تطور المرض بعدة سنوات (داء غريفز الجحوظي Exophthalmic Graves' disease)، وهو كما تمت الإشارة سابقا أشيع عند مدخني السجائر. إن أكثر الأعراض المشاهدة هي الأعراض الناجمة عن الإنكشاف الزائد للقرنية الناجم عن تبارز العين وانكماش الجفن. قد يكون هناك دمعان زائد يزداد سوءا بالتعرض للرياح والنور المبهر، وألم ناجم عن التهاب الملتحمة أو تقرح القرنية. إضافة لذلك قد يحدث نقص في حدة الإبصار و/أو الساحة البصرية ناجم عن وذمة القرنية أو انضغاط العصب البصري. وقد يحدث الشفع إذا كانت عضلات العين الخارجية مصابة ولا تعمل جيداً.



الشكل 5: داء غريفز. A: اعتلال عيني ثنائي الجانب عند رجل عمره 42 عاما تطور بعد سنتين من المعالجة الناجحة لفرط الدرقية بواسطة ^{131}I. كانت الأعراض الرئيسية هي الشفع في كل اتجاهات الحملقة ونقص حدة الإبصار في العين اليسرى. إن التورم حول الحجاج ناجم عن تدلي الدهن خلف المقلة إلى الجفنين وزيادة السائل الخلالي نتيجة لارتفاع الضغط داخل الحجاج. **B**: مقطع معترض للحجاجين بواسطة التصوير المقطعي المحوسب CT عند نفس المريض يظهر تضخم عضلات العين الخارجية إلى ثلاثة أضعاف كتلتها الطبيعية. وأكثر ما يبدو ذلك واضحا في قمة الحجاج الأيسر (السهم) مسببا انضغاط العصب البصري ونقص حدة الإبصار.

3. الوذمة المخاطية أمام الظنبوب:

يأخذ هذا الاعتلال الجلدي الارتشاحي شكل لويحات زهرية أو أرجوانية اللون مرتفعة على الوجه الأمامي للساق وتمتد حتى ظهر القدم. قد تكون الآفات حاكة ويأخذ الجلد مظهر قشر البرتقال Peau d orange مع نمو شعر خشن، وقد يصاب الوجه والذراعان بشكل أقل شيوعاً.

C. تدبير فرط الدرقية في داء غريفز:

تمت مقارنة خيارات المعالجة المختلفة في (الجدول 11). إذا كان بالإمكان التنبؤ وبثقة بالسير الطبيعي لفرط الدرقية عند مريض بدأت عنده الأعراض فإنه سوف يكون من المناسب إعطاء الدواء المضاد للدرقية لمدة 12–18 شهرا لأولئك الذين يتوقع لديهم حدوث نوبة وحيدة ويجب النصيحة بإجراء المعالجة المخربة باليود I^{131} أوالجراحة لأولئك الذين يحتمل أن ينكس المرض لديهم. إن مثل هذا التنبؤ ليس ممكنا باستثناء الذكور

الجدول 11: مقارنة بين المعالجات المختلفة لفرط الدرقية في داء غريفز.

التدبير	الاستطبابات	مضادات الاستطباب	المساوئ/الاختلاطات
الأدوية المضادة للدرقية مثل الكاربيمازول	النوبة الأولى عند المرضى دون عمر الأربعين عاما.	فرط التحسس. الإرضاع الوالدي (البروبيل تيوراسيل مناسب في هذه الحالة).	يحدث النكس عند أكثر من 50٪ من المرضى خلال سنتين من إيقاف الدواء عادة.
استئصال الدرقية تحت التام	1. فرط الدرقية الناكس بعد شوط علاجي من الأدوية المضادة للدرقية عند المرضى دون عمر الأربعين عاما. 2. المعالجة البدئية عند الذكور الذين لديهم دراق كبير وعند الذين لديهم فرط درقية شديد أي T3 الإجمالي أكثر من 9 نانو مول/ل. 3. المطاوعة السيئة للدواء.	الجراحة السابقة على الدرقية. الاعتماد على الصوت مثل مغني الأوبرا والمحاضر[1].	نقص كالسيوم الدم العابر (10٪). قصور الدريقات (1٪). شلل العصب الحنجري الراجع[1] (1٪).
اليود المشع Radio-Iodine	1. المرضى فوق عمر 40 عاما[2]. 2. النكس التالي للجراحة بصرف النظر عن العمر. 3. وجود أمراض خطيرة مرافقة أخرى.	الحمل أو التخطيط للحمل خلال 6 شهور من المعالجة.	قصور الدرقية في 40٪ من الحالات تقريبا خلال السنة الأولى و80٪ بعد 15 سنة. من المحتمل جدا أن تؤدي المعالجة إلى تفاقم الجحوظ.

1. إن شلل الحبل الصوتي الناجم عن أذية العصب الحنجري الراجع ليس هو فقط الذي يبدل الصوت بعد جراحة الدرقية، وإن الأعصاب الحنجرية العلوية غالبا ما تقطع ويؤدي ذلك لتبدلات خفيفة في نوعية الصوت.

2. يستخدم اليود المشع I^{131} في مناطق معينة من العالم بشكل أوسع ويوصف للنساء بين عمر 20-40 عاما.

الشبان الذين لديهم دراق كبير وأولئك الذين لديهم فرط درقية شديد. تتبنى العديد من المراكز سياسة وصف علاج تجريبي بالكاربيمازول بالنسبة للمرضى دون سن الأربعين كما توصي بإجراء الجراحة إذا حدث النكس. ورغم عدم وجود دليل على أن السرطانة الدرقية أو الابيضاض يتحرضان بالمعالجة باليود المشع ^{131}I أو أن استخدامه يؤدي إلى زيادة تواتر التشوهات الخلقية عند النسل اللاحق فإن العلاج باليود المشع يحتفظ به عادة في المملكة المتحدة للمرضى فوق عمر الأربعين عاما. وفي العديد من البلدان يستخدم اليود المشع ^{131}I بشكل أوسع.

1. الأدوية المضادة للدرقية:

إن أشيع الأدوية المستخدمة هو الكاربيمازول Carbimazole (انظر الجدول 12) ومستقلبه الفعال وهو الميثمازول Methimazole. ويملك البروبيل تيوراسيل Propylthiouracil فعالية مماثلة. تنقص هذه الأدوية تركيب هرمونات درقية جديدة عن طريق تثبيط يودنة Iodination التيروزين (انظر الشكل 3). كما يملك الكاربيمازول أيضا تأثيرا كابتا للمناعة مما يؤدي إلى إنقاص تراكيز TRAb في المصل لكن هذا التأثير ليس كافيا ليؤثر على السير الطبيعي لفرط الدرقية بشكل هام.

يحدث تحسن شخصي (أي لا يمكن للمراقب أن يدركه ولكن يشعر به الشخص المصاب فقط) خلال 10-14 يوما من البدء بالكاربيمازول ويصبح المريض عادة سوي الدرقية سريريا وكيميائيا حيويا بعد 3-4 أسابيع. تتحدد جرعة الصيانة عادة بقياس T4 و TSH محاولين إبقاء كلا الهرمونين ضمن المجال المرجعي الخاص بهما. ويمكن عند معظم المرضى إعطاء الدواء بجرعة وحيدة يوميا ويستمر بإعطائه لمدة 18-24 شهرا على أمل حدوث الهدأة الدائمة خلال هذه الفترة. ولسوء الحظ فإن فرط الدرقية ينكس عند 50٪ من المرضى على الأقل وغالبا ما يتم ذلك خلال سنتين من إيقاف المعالجة. ويمكن في حالات نادرة ورغم المطاوعة الجيدة للدواء أن تتأرجح مستويات T4 و TSH أثناء المراجعات الدورية المتتالية بين مستويات فرط الدرقية ومستويات قصور الدرقية، ويفترض أن ذلك ناجم عن التغيرات السريعة في تراكيز TRAb. ويمكن عند هؤلاء المرضى الوصول إلى ضبط جيد للمرض عن طريق حصر تركيب هرمون الدرقية بواسطة الكاربيمازول بجرعة 30 ملغ يوميا وإضافة T4 بجرعة 150 مكروغرام يوميا كمعالجة إعاضة عندما يكون المريض سوي الدرقية.

تتطور التأثيرات الضائرة adverse effects للأدوية المضادة للدرقية خلال 7-28 يوماً من البدء بالمعالجة، ولايمكن التنبؤ بحدوث ندرة المحببات agranulocytosis بالقياس الروتيني لتعداد الكريات البيض، ولكن لحسن الحظ يمكن معاكسة هذا التأثير. يجب تنبيه المرضى بإيقاف الدواء ومراجعة الطبيب فورا عند حدوث حمى أو التهاب حلق شديد لديهم. إن التحسس المتصالب بين الأدوية المضادة للدرقية غير معتاد نسبيا ولذلك يمكن استبدال الدواء بآخر من نفس المجموعة مع الحصول على نتائج جيدة.



الجدول 12: الكاربيمازول.
الجرعة: • 0-3 أسابيع: 40-60 ملغ يومياً. • 4-8 أسابيع: 20-40 ملغ يومياً. • الصيانة: 5-20 ملغ يومياً لمدة 18-24 شهراً.
التأثيرات الضائرة Adverse effects: • الطفح (2٪). • ندرة المحببات (0.2٪). • اليرقان (نادر جداً).

EBM

داء غريفز – المعالجة بالأدوية المضادة للدرق:

إن معدلات الهدأة Remission rates عند المرضى المصابين بداء غريفز لا تتحسن بإشراك التيروكسين مع الأدوية المضادة للدرق (معالجة الحصر والإعاضة).

2. استئصال الدرقية تحت التام:

يجب إيصال المرضى إلى حالة السواء الدرقي قبل إجراء العمل الجراحي، ويتم إيقاف الدواء المضاد للدرق قبل أسبوعين من الجراحة ويستعاض عنه بيود البوتاسيوم Potassiun iodide (محلول لوغول Lugol's solution) بمقدار 60 ملغ كل 8 ساعات يومياً عن طريق الفم.

تحفظ هذه الطريقة حالة السواء الدرقي Euthyroidism لفترة قصيرة عن طريق تثبيط تحرر الهرمون الدرقي وإنقاص حجم ووعائية الغدة وهذا ما يجعل الجراحة أسهل من الناحية التقنية. إن اختلاطات الجراحة نادرة (انظر الجدول 11). يكون 80٪ من المرضى بعد سنة من الجراحة بحالة سواء درقي و15٪ بحالة قصور درقي دائم ويبقى 5٪ بحالة تسمم درقي. قد يكون قصور الدرقية خلال 6 شهور من العمل الجراحي مؤقتاً. إن المتابعة طويلة الأمد للمرضى الذين عولجوا جراحياً أمر ضروري لأن التطور المتأخر لقصور الدرقية ونكس التسمم الدرقي من الأمور المعروفة.

3. اليود المشع:

يعمل اليود المشع ^{131}I إما عن طريق تخريب الخلايا الدرقية الفعالة وظيفياً أو عن طريق تثبيط قدرتها على التكاثر. إن اختلاف حساسية الغدة للأشعة يعني أن اختيار الجرعة أمر تجريبي. وفي معظم المراكز يعطى 185-370 MBq (5-10 ملي كوري) فموياً. تعتمد الجرعة على التقييم السريري لحجم الدراق. وهذه الطريقة فعالة في 75٪ من المرضى خلال 4-12 أسبوعاً، ويمكن خلال فترة التلكؤ Lag Period السيطرة على الأعراض بواسطة مناهضات المستقبلات بيتا الأدرنالية (محصر بيتا) أو في الحالات الشديدة بإعطاء الكاربيمازول الذي يتم البدء به بعد 48 ساعة من إعطاء اليود المشع. إذا استمر فرط الدرقية بعد 12-24 أسبوعاً فيجب إعطاء جرعة أخرى من

اليود المشع I^{131}. إن سيئة اليود المشع I^{131} هي أن غالبية المرضى سوف يتطور لديهم في النهاية قصور الدرقية ولهذا فإن المتابعة طويلة الأمد أمر ضروري.

4. محصرات بيتا:

إن إعطاء محصر بتيا غير انتقائي مثل البروبرانولول (160 ملغ يومياً) أو النادولول (40–80 ملغ يومياً) سوف يلطف أعراض فرط الدرقية خلال 24–48 ساعة لكنه لا يؤدي إلى اختفائها. لايمكن إعطاء محصرات بيتا كمعالجة طويلة الأمد لكنها بالتأكيد مفيدة جداً كعلاج قصير الأمد كما هو الحال عند المرضى الذين ينتظرون الاستشارة الطبية في المشفى أو بعد المعالجة باليود المشع I^{131}.

استخدم البروبرانولول لوحده أو مع اليود لتحضير المرضى لاستئصال الدرقية تحت التام لكن هذه المعالجة لايمكن التوصية بها كممارسة طبية نظامية.

D. تدبير الاعتلال العيني:

لا يحتاج غالبية المرضى إلى أية معالجة سوى الطمأنة. ويشفى انكماش الجفن عادة عندما يصبح المريض سوي الدرقية كما أن الجحوظ يخف تدريجياً عادة على مدى 2–3 سنوات. أما بالنسبة للمرضى الذين لديهم اعتلال عيني عرضي فيمكن لقطرات الميتيل سيللوز Methylcellulose العينية أن تخفف الشعور المزعج بوجود رمل في العين الجافة. ويمكن للنظارات الملونة أو الحواجز الجانبية المرتبطة مع إطارات النظارات أن تنقص الدمعان الشديد الذي يتحرض بالتعرض للشمس أو الريح. إن تقرح القرنية استطباب لإجراء تطويل الجفن lid lengthening، ويمكن للشفع الدائم أن يصحح بالتداخل الجراحي على عضلات العين الخارجية لكن يجب تأجيل إجراء هذه الجراحة حتى تستقر درجة الشفع.

تحتاج وذمة الحليمة أو فقد حدة الإبصار أو عيب الساحة البصرية إلى معالجة إسعافية بالبردنيزولون 60 ملغ يومياً لمنع حدوث العمى. إن التعاون الوثيق بين أخصائي الغدد الصم وأخصائي العيون أمر ضروري ويستطب تخفيف الضغط الحجاجي Orbital decompression إذا لم يحدث تحسن ملحوظ خلال 7–10أيام. قد تكون المعالجة الشعاعية على الحجاجين بالاشتراك مع البردنيزولون فعالة عند بعض المرضى.

E. تدبير الاعتلال الجلدي:

نادراً ما تحتاج الوذمة المخاطية أمام الظنبوب في داء غريفز للمعالجة وقد يفيد استخدام الحقن الموضعية من التريامسينولون Triamcinolone أو تطبيق مرهم البيتاميتازون betamethasone تحت ضمادات مسدّة Occlusive dressings.

EBM

الاعتلال العيني في داء غريفز – تأثير المعالجة المضادة للدرقية:
إن تطور أو تفاقم الاعتلال العيني الخفيف عند المرضى المصابين بداء غريفز أكثر شيوعاً بعد إعطاء اليود المشع I^{131} مقارنة مع الجراحة أو الأدوية المضادة للدرقية.

II. الدراق السمي متعدد العقيدات TOXIC MULTINODULAR GOITRE:

إن هذا الشكل من فرط الدرقية أشيع عند النساء كما هو الحال في داء غريفز. ويبلغ العمر الوسطي لتظاهر الإصابة 60 عاما. تكون مستويات هرمون الدرقية عادة مرتفعة بشكل خفيف فقط لكن بسبب إصابة مجموعة الأعمار الكبيرة تميل المظاهر القلبية الوعائية مثل الرجفان الأذيني أو القصور القلبي لأن تكون مسيطرة. تكون المعالجة عادة بإعطاء جرعة كبيرة من اليود المشع ^{131}I (555–1850 MBq، 15–50 ملي كوري) لأن الغدة تكون مقاومة نسبيا للإشعاع. إن قصور الدرقية أقل شيوعا مما هو مشاهد بعد معالجة داء غريفز. يستطب إجراء استئصال الدرقية الجزئي Partial thyroidectomy إذا وجد انضغاط رغامي أو امتداد الدراق خلف القص. إن المعالجة طويلة الأمد بالأدوية المضادة للدرقية ليست مناسبة لأن النكس أمر ثابت بعد سحب الدواء.

III. الورم الغدي السمي TOXIC ADENOMA:

إن وجود عقيدة وحيدة سمية هو السبب عند أقل من 5٪ من حالات فرط الدرقية. والعقيدة هي ورم غدي جريبي يفرز بشكل ذاتي كميات زائدة من الهرمونات الدرقية ويثبط إفراز TSH داخلي المنشأ مع حدوث ضمور لاحق في بقية الغدة الدرقية. يكون الورم الغدي عادة أكبر من 3 سم قطرا، حدث في بعض الحالات شفاء عفوي لفرط الدرقية نتيجة لاحتشاء الورم الغدي.

يكون أغلب المرضى من الإناث فوق عمر 40 عاما. ورغم أن معظم العقيدات تكون مجسوسة فإن التشخيص لايتم تأكيده إلا بإجراء التفريسة بالنظائر المشعة Isotope scanning (انظر الشكل C6). يكون فرط الدرقية خفيفا عادة وفي 50٪ من المرضى يكون T3 مرتفعا لوحده في البلازما (التسمم الدرقي بـT3). تتم المعالجة باستئصال الدرقية الجزئي Hemithyroidectomy أو باليود المشع ^{131}I (555–1110 MBq، 15–30 ملي كوري). لايحدث قصور الدرقية الدائم بعد الجراحة كما أنه غير شائع بعد المعالجة باليود المشع لأن الخلايا الضامرة المحيطة بالعقيدة سوف تتلقى القليل من التشعيع أو لا تتلقاه أبداً.

IV. فرط الدرقية المترافق مع نقص قبط اليود:

HYPERTHYROIDISM ASSOCIATED WITH A LOW IODINE UPTAKE:

يكون قبط اليود المشع ^{131}I من قبل الدرقية مرتفعا عادة عند المرضى المصابين بفرط الدرقية لكن يشاهد قبط اليود المنخفض أو المهمل في بعض الأسباب النادرة (انظر الجدول 6). إذا لم يجر اختبار قبط اليود المشع بشكل روتيني عند مرضى التسمم الدرقي الذين ليس لديهم إصابة واضحة بداء غريفز أو بالدراق العقيدي فإن التشخيص الصحيح قد لا يتم الوصول إليه وبالتالي قد تعطى معالجة غير مناسبة.

A

B

C

الشكل 6: تفريسة التكنشيوم ^{99m} عند مرضى مصابين بفرط الدرقية. **A**: داء غريفز، يظهر قبطا منتشرا للنظير المشع. **B**: الدراق متعدد العقيدات مع اقتصار النشاط الأعظمي على العقيدات بحد ذاتها، إن مثل هذا المظهر لا يترافق دوما مع درقية مجسوسة. **C**: الورم الغدي السمي في الجهة اليمنى مع عدم قبط النظير المشع من قبل الغدة الطبيعية الهاجعة بسبب كبت TSH المصلي. إن تفريسة الدرقية بالنظائر المشعة له أهمية في تحديد سبب فرط الدرقية عند المرضى الذين ليس لديهم دراق مجسوس أو مؤشرات أخرى مثل الجحوظ أو الوذمة المخاطية أمام الظنبوب.

A. التهاب الدرقية تحت الحاد (دي كيرفان):

التهاب الدرقية تحت الحاد هو التهاب في الغدة الدرقية ناجم عن فيروس (كوكساكي أو النكاف أو الفيروس الغدي) ويؤدي ذلك إلى تحرر المادة الغروانية الدرقية Colloid ومكوناتها إلى الدوران.

يتميز هذا الشكل من فرط الدرقية بالألم في منطقة الغدة الدرقية وقد ينتشر إلى زاوية الفك والأذنين ويسوء بالبلع والسعال وحركة العنق. تكون الدرقية متضخمة بالجس وممضة كما أن الانزعاج العام شائع يكون المرضى المصابون عادة من الإناث بين عمر 20-40 عاماً.

ترتفع مستويات هرمون الدرقية لمدة 4-6 أسابيع حتى تنفد المادة الغروانية المتشكلة سابقاً. يكون قبط اليود منخفضاً لأن الخلايا الجريبية المتأذية غير قادرة على احتجاز اليود ولأن إفراز TSH داخلي المنشأ يكون مثبطاً أيضاً. تظهر عيارات منخفضة من أضداد الدرقية بشكل عابر في المصل وترتفع سرعة التثفل عادة. يلي فرط الدرقية فترة من قصور الدرقية الذي لا يكون عرضياً عادة ويحدث أخيراً شفاء كامل للوظيفة الدرقية خلال 4-6 شهور. يستجيب الألم والانزعاج العام عادة للإجراءات البسيطة مثل الأسبرين أو باقي الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية. ولكن قد يكون من الضروري أحياناً وصف البردنيزولون 40 ملغ يومياً لمدة 3-4 أسابيع. إن فرط الدرقية خفيف والمعالجة بالبروبرانولول 160 ملغ يومياً كاف عادة وليس للأدوية المضادة للدرق أي فائدة.

B. التهاب الدرقية بعد الوضع:

تتعدل الاستجابة المناعية الوالدية أثناء الحمل للسماح باستمرار الطعم الجنيني المثلي Fetal homograft ثم تتعزز بعد الولادة وقد تكشف وجود مرض درقي مناعي ذاتي تحت سريري غير مكشوف سابقاً.

أظهرت المسوحات Surveys أن الاضطرابات الكيميائية الحيوية العابرة في الوظيفة الدرقية (مثل فرط الدرقية وقصور الدرقية وفرط الدرقية الذي يليه قصور الدرقية) تحدث عند 5-10٪ من النساء خلال 6 أشهر من الولادة وتستمر عدة أسابيع. وتميل النساء المصابات لأن يكون لديهن أضداد موجهة ضد البيروكسيداز الدرقية (الميكروزومات) في المصل في بداية الحمل.

تظهر خزعة الدرقية وجود التهاب درقية لمفاوي، ويندر ظهور أعراض خلل في الوظيفة الدرقية وليس هناك ارتباط بين الاكتئاب بعد الولادة واختبارات الوظيفة الدرقية الشاذة، وبأي حال فإن فرط الدرقية العرضي الذي يتظاهر لأول مرة خلال 6 شهور من الولادة من غير المحتمل أن يكون ناجماً عن داء غريفز، ويمكن إثبات تشخيص التهاب الدرقية التالي للوضع بواسطة سلبية اختبار قبط اليود المشع.

إذا كان من الضروري معالجة مرحلة فرط الدرقية فيجب وصف محصر بيتا وليس دواء مضاداً للدرق. يميل التهاب الدرقية التالي للوضع للنكس بعد الحمول اللاحقة وفي النهاية تترقى الحالة عند هؤلاء المريضات خلال عدة سنوات إلى قصور الدرقية الدائم.

وقد تم التعرف بشكل متزايد على شكل مشابه لالتهاب الدرقية لكنه غير مؤلم وليس له علاقة مع الحمل وذلك في أمريكا الشمالية واليابان ويشكل في هذه البلدان حوالي 20٪ من كل حالات فرط الدرقية.

C. فرط الدرقية المحرض باليود:

إعطاء اليود ضمن برامج اليودنة Iodinisation الوقائية في مناطق العالم التي ينتشر فيها عوز اليود أو إعطاؤه كوسط تباين في التصوير الشعاعي قد يؤدي إلى تطور فرط الدرقية الذي يكون خفيفاً عادة ومحدداً لذاته.

ويعتقد أن الأشخاص المصابين لديهم استقلال Autonomy درقي مستبطن مثل الدراق العقيدي أو داء غريفز في مرحلة الهدأة. غالباً ما يشاهد هذا الشكل من فرط الدرقية الآن نتيجة للمعالجة بالأميودارون Amiodarone وهو دواء مضاد لاضطراب النظم يحتوي على كميات هامة من اليود. يسبب الأميودارون عند بعض المرضى صورة تشبه التهاب الدرقية مع فرط درقية خفيف عابر قد يحتاج للمعالجة بحاصرات بيتا. إن معظم المرضى في الحالات التي قد يحدث فيها تسمم درقي شديد لديهم استقلال درقي مستبطن. وإن مثل هؤلاء المرضى قد يتظاهرون لأول مرة حتى بعد 6 شهور من إيقاف الدواء وذلك بسبب التحرر البطيء للدواء من النسيج الشحمي. تكون معالجة الاستقلال الدرقي بدواء مضاد للدرقية طيلة فترة إعطاء الأميودارون.

قد يكون تقييم الوظيفة الدرقية صعباً عند المرضى الذين يتناولون الأميودارون لأن الدواء يثبط التحول المحيطي لـ T4 إلى T3. ونتيجة لذلك فمن غير النادر أن يحدث عند الأشخاص أسوياء الدرقية ارتفاع واضح بتراكيز T4 المصلي وأحياناً تثبيط TSH المصلي لكن يكون T3 المصلي عادة في الحد الأدنى من المجال السوي. يكون T3 المصلي مرتفعاً بشكل واضح عند أولئك الذين يتطور لديهم فرط الدرقية لكن إذا كانت قيمة T3 ملتبسة فإن قرار المعالجة يعتمد على وجود مظاهر أخرى للمرض الدرقي مثل الدراق والاعتلال العيني.

D. التهاب الدرقية الصنعي:

تحدث هذه الحالة غير الشائعة عندما يتناول شخص ما كميات كبيرة من مستحضر الهرمون الدرقي الذي يكون غالباً هو التيروكسين. يؤدي T4 خارجي المنشأ إلى تثبيط إفراز TSH النخامي ومن ثم تثبيط قبط اليود والغلوبولين الدرقي في المصل وتحرر الهرمونات الدرقية داخلية المنشأ. ونتيجة لذلك ترتفع نسبة T3:T4 وتصل تقريباً إلى 1:70 (تكون هذه النسبة تقريباً حوالي 1:30 في فرط الدرقية التقليدي) وذلك لأن T3 الجائل في الدوران يشتق فقط في حالة التسمم الدرقي الصنعي من نزع اليود الوحيد من T4 في المحيط. إن اجتماع سلبية قبط اليود وارتفاع نسبة T3:T4 وانخفاض الغلوبولين الدرقي أو عدم كشفه يعتبر مشخصاً لهذه الحالة التي كانت تعتبر في السابق غالباً معضلة تشخيصية. تعكس هذه الحالة غالباً وجود مرض سيكولوجي أو نفسي قد يحتاج لمساعدة الأخصائي.

V. مشاكل خاصة في فرط الدرقية SPECIAL PROBLEMS OF HYPERTHYROIDISM:

A. فرط الدرقية أثناء الحمل:

إن ترافق الحمل وفرط الدرقية أمر غير شائع لأن الدورات اللاإباضية شائعة عند المريضات المصابات بالتسمم الدرقي كما أن المرض المناعي الذاتي يميل للهدأة أثناء الحمل. يكون فرط الدرقية ناجماً في كل الحالات تقريباً عن داء غريفز.

يعالج فرط الدرقية بالكاربيمازول أو البروبيل تيوراسيل الذي يعبر المشيمة ويعالج الجنين أيضا الذي تكون غدته الدرقية معرضة لتأثير الـ TRAb الوالدي. ومن المهم استخدام أصغر جرعة من الدواء المضاد للدرق (في الحالة المثالية أقل من 15 ملغ من الكاربيمازول في اليوم) تحافظ على الهرمونات الحرة و TSH عند الأم (ويفترض أيضا عند الجنين) ضمن المجال السوي الخاص بها من أجل تجنب قصور الدرقية والدراق عند الجنين.

وقد تم الإدعاء بوجود ترابط بين استخدام الكاربيمازول أثناء الحمل وتشوه جلدي عند الطفل يدعى عدم تنسج الجلد Aplasia cutis. ولهذا السبب ينصح بعض الأطباء باستخدام البروبيل تيوراسيل قبل وأثناء أي حمل مخطط له.

يجب أن تراجع المريضة الطبيب كل 4 أسابيع ومن المفضل إيقاف الدواء قبل 4 أسابيع من موعد الولادة المتوقع لتجنب أي احتمال لحدوث قصور الدرقية عند الجنين في مرحلة التطور الدماغي الأعظمي. إذا كانت المقايسة ممكنة فإن قياس الـ TRAb في مصل الأم في هذه المرحلة أمر له قيمة كبيرة حيث أن العيار العالي من هذه الأضداد يحدد الأجنة المعرضين بشكل خاص لخطر تطور فرط الدرقية الوليدي.

إذا حدث فرط الدرقية الوالدي بعد الولادة ورغبت الأم في متابعة الإرضاع الوالدي فإن البروبيل تيوراسيل هو الدواء المختار لأن إفرازه في الحليب أقل بكثير من الكاربيمازول.

إذا كان استئصال الدرقية تحت التام ضرورياً بسبب سوء المطاوعة للدواء أو فرط التحسس فإن أفضل فترة آمنة لإجراء ذلك هي في الثلث المتوسط. إن اليود المشع مضاد استطباب مطلق لأنه يسبب بشكل ثابت قصور الدرقية عند الجنين.

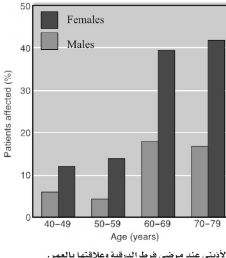
B. فرط الدرقية في الطفولة:

إن داء غريفز هو السبب الوحيد تقريبا للتسمم الدرقي في الطفولة ويظهر عادة في العقد الثاني من العمر. قد تتم مراجعة الطبيب بسبب اضطرابات السلوك أو تدهور الأداء المدرسي أو قفزة النمو الباكرة. يجب أن تتم المعالجة بالكاربيمازول حتى يصبح المريض بحدود عمر 18 سنة وذلك في محاولة لضمان المراحل الهامة من التطور الفيزيائي والتعليمي عند الطفل.

C. الرجفان الأذيني:

إن فرط الدرقية سبب هام للرجفان الأذيني. وبشكل وصفي فإن سرعة البطين تتأثر قليلا بالديجوكسين لكنها تستجيب لإضافة محصر بيتا.

يوجد خلل النظم عند حوالي 10٪ من كل مرضى التسمم الدرقي لكن يزداد الحدوث مع التقدم بالعمر بحيث يصاب نصف الذكور تقريبا فوق عمر 60 عاما (انظر الشكل 7). لقد تم الإدراك بشكل متزايد أن فرط الدرقية تحت السريري قد يكون عامل خطورة للرجفان الأذيني. يمكن لتقويم نظم القلب Cardioversion أن يؤسس نظما جيبيا ثابتا عند حوالي 50٪ من المرضى لكن يجب عدم التفكير في ذلك حتى تكون تراكيز هرمون الدرقية و TSH قد عادت إلى السواء. إن المعالجة المانعة للتخثر بالوارفرين ضرورية إلا إذا وجد مضاد استطباب حيث يستخدم الأسبرين في هذه الحالة.



الشكل 7: نسبة حدوث الرجفان الأذيني عند مرضى فرط الدرقية وعلاقتها بالعمر.

D. نوبة فرط الدرقية:

هي حالة نادرة ومهددة للحياة يحدث فيها زيادة شدة المظاهر السريرية لفرط الدرقية. وأكثر العلامات البارزة هي الحمى والهياج والتخليط وتسرع القلب أو الرجفان الأذيني وعند المرضى الكهول قصور القلب. إن هذه الحالة حالة طبية إسعافية ويبلغ معدل الوفيات 10٪ رغم التشخيص والعلاج الباكرين. تتحرض نوبة فرط الدرقية بشكل شائع بالخمج الحادث عند مريض مصاب بفرط درقية غير مكتشف سابقاً أو غير معالج بشكل كاف. ويمكن أيضاً أن تتطور بعد فترة قصيرة من استئصال الدرقية تحت التام عند المرضى المحضرين بشكل سيئ للجراحة أو خلال أيام قليلة من المعالجة باليود المشع ^{131}I حيث قد تؤدي أذية التشعيع الحادة إلى ارتفاع عابر في مستويات هرمون الدرق المصلية.

يجب أن تتم إماهة المرضى وإعطاؤهم المضادات الحيوية واسعة الطيف. يؤثر البروبرانولول بسرعة عندما يعطى فموياً (80 ملغ كل 6 ساعات) أو وريدياً (1–5 ملغ كل 6 ساعات). ويؤدي إعطاء إيوبودات الصوديوم Sodium iopodate 500 ملغ يومياً عن طريق الفم إلى عودة مستويات T3 المصلية إلى السواء خلال 48–72 ساعة. وهذه المادة هي وسط تباين يستخدم في التصوير الشعاعي وهي لا تثبط تحرر الهرمونات الدرقية فحسب لكنها تنقص أيضاً تحويل T4 إلى T3 ولهذا السبب فهي أكثر فعالية من يوديد البوتاسيوم أو محلول لوغول. يؤدي إعطاء الكاربيمازول 40–60 ملغ يومياً عن طريق الفم إلى تثبيط تركيب هرمونات درقية جديدة. وإذا كان المريض غير متعاون أو كان فاقداً الوعي فيمكن إعطاء الكاربيمازول عن طريق المستقيم وبفعالية جيدة. ولا تتوافر

مستحضرات منه تستخدم عن طريق الحقن Parenteral use. يمكن سحب إيوبودات الصوديوم والبروبرانولول بعد 10-14 يوماً مع إبقاء المريض على الكاربيمازول.

E. فرط الدرقية تحت السريري:

انظر الصفحة 166.

قصور الدرقية HYPOTHYROIDISM

I. قصور الدرقية الضموري العفوي SPONTANEOUS ATROPHIC HYPOTHYROIDISM:

يزداد حدوث هذا الشكل من قصور الدرقية الأولي مع التقدم بالعمر، وهذا المرض كما هو الحال في داء غريفز والتهاب الدرقية لهاشيموتو اضطراب مناعي ذاتي خاص بعضو معين. يوجد في هذا الاضطراب ارتشاح لمفاوي مخرب للدرقية يؤدي في النهاية إلى التليف والضمور، وهناك أيضاً دليل على وجود أضداد مستقبلة TSH والتي تحصر تأثيرات TSH داخلي المنشأ. يوجد عند بعض المرضى قصة داء غريفز معالج بالأدوية المضادة للدرق قبل 10-12 سنة، وفي حالات نادرة جداً يتطور داء غريفز عند المرضى المصابين بهذا الشكل من قصور الدرقية. وكما هو الحال مع أي من اضطرابات الدرقية المتواسطة مناعياً فإن المرضى معرضون لخطر تطور حالات مناعية ذاتية أخرى مثل النمط I من الداء السكري وفقر الدم الوبيل وداء أديسون، ومن غير النادر حدوث المرض المناعي الذاتي عند أقارب الدرجة الأولى والثانية.

A. الاستقصاءات:

ينخفض مستوى T4 ويرتفع TSH. وقد يكشف وجود أضداد ضد البيروكسيداز الدرقية. لا ضرورة إلى استقصاءات أخرى عند المرضى العرضيين. إذا اقترحت المظاهر السريرية سببا عابرا لقصور الدرقية (مثل المرض غير الدرقي أو ألم العنق الذي يقترح التهاب الدرقية تحت الحاد أو الحمل الحديث) فإن تكرار القياسات بعد عدة أسابيع قد يكون ضروريا قبل المباشرة بالمعالجة طويلة الأمد بالتيروكسين.

B. التدبير:

يجب معالجة قصور الدرقية بالتيروكسين ومن المتعارف عليه البدء البطيء بالمعالجة، حيث يجب أن تعطى جرعة 50 مكروغرام يوميا لمدة 3 أسابيع ومن ثم تزاد إلى 100 مكروغرام يوميا لمدة 3 أسابيع أخرى ثم تزاد أخيرا إلى 150 مكروغرام باليوم. يجب أن يؤخذ التيروكسين دوما بجرعة وحيدة يوميا حيث أن نصف عمره الحيوي في البلازما حوالي 7 أيام.

يشعر المرضى بالتحسن خلال 2-3 أسابيع ويحدث التراجع في الوزن والانتفاخ أمام الظنبوب بسرعة لكن تحتاج عودة الجلد والشعر إلى نوعيتهما الطبيعية وزوال أي انصبابات إلى 3-6 شهور.

EBM

قصور الدرقية – المعالجة بالهرمون الدرقي:

أظهرت الاختبارات السيكولوجية العصبية أن بعض المرضى المصابين بقصور الدرقية الأولي يستفيدون من المعالجة المشتركة بـ T3 و T4 مقارنة مع المعالجة بـ T4 لوحده، ولكن لايوجد حالياً مستحضر تركيبي مقبول يجمع بينهما، ولايمكن التوصية بخلاصة extract الدرقية الحيوانية بسبب اختلاف فعاليتها بشكل كبير.

مراقبة المعالجة:

إن الجرعة الصحيحة من التيروكسين عند معظم المرضى هي تلك التي تبقي مستوى TSH المصلي على الحد الأدنى من المجال المرجعي في الوقت الذي يكون فيه T4 سوياً أو حتى مرتفعاً بشكل خفيف. عند بعض المرضى لا يتم الشعور بالتحسن إلا بتناول 25–30 مكروغرام إضافية من التيروكسين وهذا ما يؤدي إلى تركيز TSH مصلي مثبط، وهذا الأمر مقبول فقط إذا كان مستوى T4 المصلي سوياً بشكل لا لبس فيه.

يفشل المرضى غالباً بتناول الأدوية لفترة طويلة بالجرعة المحددة، والتيروكسين ليس استثناءً لهذه القاعدة، ولهذا السبب من المهم قياس الوظيفة الدرقية كل 1–2 سنة حالما تستقر جرعة التيروكسين والتأكيد في كل زيارة على ضرورة تناول الدواء بانتظام. وقد يلجأ بعض المرضى غير المطاوعين بشكل جيد إلى تناول التيروكسين بدقة أو حتى بشكل زائد قبل عدة أيام من موعد زيارة الطبيب وهذا يؤدي إلى ما يبدو أنه اجتماع شاذ بين ارتفاع T4 وارتفاع TSH في المصل.

قد يظهر لبعض الوقت أحياناً عند المرضى الذين يتناولون نفس الجرعة من التيروكسين دلائل كيميائية حيوية على المعالجة الزائدة أو الناقصة. ويظهر (الجدول 13) الأسباب المختلفة لتغير الاحتياجات من التيروكسين.

II. مشاكل خاصة في قصور الدرقية SPECIAL PROBLEMS OF HYPOTHYROIDISM:

A. داء القلب الإقفاري:

يشتكي حوالي 5٪ من المرضى المصابين بقصور الدرقية منذ فترة طويلة من خناق الصدر عند المراجعة الأولى أو يتطور لديهم أثناء المعالجة بالتيروكسين. ورغم أن الخناق قد يبقى ثابت الشدة أو يختفي بشكل تناقضي عند عودة معدل الاستقلاب للحالة السوية فإن تفاقم إقفار العضلة القلبية والاحتشاء والموت المفاجئ كل ذلك من الاختلاطات المعروفة جيداً رغم استخدام جرعات منخفضة من التيروكسين تصل إلى 25 مكروغرام يومياً. إن حوالي 40٪ من المرضى المصابين بالخناق لا يستطيعون تحمل معالجة الإعاضة الكاملة رغم استخدام محصرات بيتا والموسعات الوعائية. ورغم استمرار وجود معارضة للتداخل جراحياً على المرضى المصابين بقصور الدرقية غير المعالج أو المعالج جزئياً فإن جراحة الشريان الإكليلي ورأب الوعاء بالبالون Ballon angioplasty يمكن إجراؤها بأمان عند هؤلاء المرضى وفي حال نجاحها فإنها تسمح بإعطاء جرعة الإعاضة الكاملة من التيروكسين عند الغالبية.

الجدول 13: الحالات التي قد يكون من الضروري فيها إجراء تعديل لجرعة التيروكسين.

الحالات التى تحتاج لزيادة الجرعة	
• **استخدام دواء آخر:**	
– الفينوباربيتال. – الفينتوئين. – الكاربامازبين. – الريفامبسين. – السيرترالين*. – الكلوروكين*.	تزيد تصفية التيروكسين.
– الكوليستيرامين. – السكرالفات. – هيدروكسيد الألمنيوم. – سلفات الحديدوز. – إضافات الألياف القوتية. – كربونات الكالسيوم.	تتداخل مع الامتصاص المعوى.
• **الحمل أو المعالجة بالأستروجين.**	يزيد تركيز الغلوبولين الرابط للتيروكسين فى المصل.
• **بعد معالجة داء غريفز جراحياً أو باليود المشع ^{131}I.**	ينقص الإفراز الدرقى مع الوقت.
• **سوء الامتصاص** مثل الداء البطنى Celiac disease.	
الحالات التى تحتاج لإنقاص الجرعة:	
• **التقدم بالعمر.**	ينقص تصفية التيروكسين.
• **داء غريفز الذى يتطور عند مريض مصاب بقصور الدرقية الأولى طويل الأمد.**	التحويل من إنتاج أضداد مستقبلة TSH الحاصرة إلى إنتاج الأضداد المنبهة.
*** لم تتأكد الآلية بشكل كامل.**	

B. قصور الدرقية في الحمل:

كان يعتقد حتى وقت قريب بعدم الحاجة لتغيير جرعة التيروكسين أثناء الحمل، لكن وجد اعتماداً على قياسات TSH المصلي أن معظم النساء الحوامل المصابات بقصور الدرقية الأولي يحتجن لزيادة جرعة التيروكسين بمقدار 50 مكروغرام يومياً. وأحد تفسيرات هذه الظاهرة هو الزيادة المعروفة جيداً في التركيز المصلي للغلوبولين الرابط للتيروكسين أثناء الحمل مما يؤدي لنقص تركيز الهرمون الدرقي الحر وهذا لا يمكن تعويضه بواسطة الإفراز الدرقي. يجب قياس TSH و T4 الحر في المصل في كل أثلوث من الحمل وتعديل جرعة التيروكسين للمحافظة على TSH سوياً.

C. سبات الوذمة المخاطية:

وهو تظاهرة نادرة لقصور الدرقية يحدث فيها انخفاض في مستوى الوعي عند المرضى الكهول عادة الذين يبدون مصابين بالوذمة المخاطية. قد تكون درجة حرارة الجسم منخفضة حتى 25 م° وقد تحدث الاختلاجات ويكون ضغط

السائل الدماغي الشوكي ومحتواه من البروتين مرتفعين. تبلغ نسبة الوفيات 50٪ وتعتمد البقيا على كشف ومعالجة قصور الدرقية بشكل باكر وعلى معرفة العوامل الأخرى التي تساهم في تبدل مستوى الوعي مثل الأدوية كالفينوتيازينات وقصور القلب وذات الرئة ونقص صوديوم الدم بالتمديد dilutional ونقص الأكسجة وفرط الكاربمية الناجمين عن نقص التهوية.

إن سبات الوذمة المخاطية حالة طبية إسعافية ويجب أن تبدأ المعالجة قبل الإثبات الكيميائي الحيوي للتشخيص. لا يتوافر التيروكسين عادة للاستخدام حقناً. ويعطى ثلاثي يودوتيرونين وريدياً بجرعة بدئية 20 مكروغرام يليها 20 مكروغرام كل 8 ساعات حتى يحدث تحسن سريري ثابت. ترتفع حرارة الجسم عند الناجين خلال 24 ساعة ومن الممكن عادة بعد 48–72 ساعة استخدام التيروكسين الفموي بجرعة 50 مكروغرام يومياً.

إذا لم يكن هناك دليل واضح على أن المريض مصاب بقصور الدرقية الأولي مثل ندبة استئصال الدرقية أو الدراق فيجب الافتراض بأن قصور الدرقية ثانوي ناجم عن مرض وطائي أو نخامي وتعطى المعالجة مع الهيدروكورتيزون صوديوم سوكسينات 100 ملغ عضلياً كل 8 ساعات بانتظار نتائج تراكيز T4 و TSH والكورتيزول. تشمل الإجراءات الأخرى إعادة التدفئة بشكل بطيء والاستخدام الحذر للسوائل الوريدية وإعطاء المضادات الحيوية واسعة الطيف والأكسجين عالي الجريان، وقد يكون من الضروري أحياناً استخدام التهوية المساعدة.

D. المعالجة غير المناسبة بالتيروكسين:

قد تكون المعالجة بالتيروكسين عند بعض المرضى قد تم البدء بها في الماضي دون إثبات كيميائي حيوي للتشخيص وذلك من أجل شكاوي مختلفة مثل السمنة أو التعب أو الثعلبة وقد يكون التيروكسين قد أعطي عدة سنوات لمرضى أصيبوا بقصور الدرقية لفترة قصيرة مثل التهاب الدرقية بعد الوضع. يجب إيقاف التيروكسين وقياس تراكيز T4 و TSH في المصل بعد 4–6 أسابيع، وهذه الفترة تسمح بزوال أي تثبيط للخلايا المفرزة لموجهة الدرقية في الغدة النخامية ناجم عن التيروكسين، كما تسمح بإجراء التمييز الكيميائي الحيوي بين قصور الدرقية البدئي والثانوي.

III. قصور الدرقية الدراقي GOITROUS HYPOTHYROIDISM:

لا تترافق الحالات التالية دوماً مع قصور الدرقية ولذلك يجب أن تدخل هذه الحالات ضمن التشخيص التفريقي للمريض الذي لديه دراق مع سواء درقي.

A. التهاب الدرقية لهاشيموتو:

تعتبر هذه الحالة أشيع سبب لقصور الدرقية الدراقي. وهي تصيب بشكل وصفي النساء بعمر 20–60 عاماً اللواتي يتظاهرن بدراق منتشر صغير أو متوسط الحجم ويكون هذا الدراق بشكل وصفي قاسياً أو ذا قوام مطاطي. وقد يكون الدراق طرياً وبالتالي يكون من المستحيل في هذه الحالة تفريقه عن الدراق البسيط بالجس

لوحده. تعتمد حالة الدرقية على الدرجات النسبية للارتشاح اللمفاوي والتليف وفرط تنسج الخلايا الجريبية ضمن الغدة، لكن يكون 25٪ من المرضى بحالة قصور درقي عند المراجعة. ويكون مستوى T4 المصلي سوياً عند الباقي ومستوى TSH سوياً أو مرتفعاً لكن هؤلاء المرضى معرضون لخطر تطور قصور الدرقية الواضح في السنوات المقبلة. تكون أضداد البيروكسيداز الدرقية موجودة في المصل عند 90٪ من المرضى المصابين بالتهاب الدرقية لهاشيموتو. وقد يكون العامل المضاد للنواة ANF إيجابياً أيضاً عند المرضى دون عمر 20 عاماً.

تستطب المعالجة بالتيروكسين ليس من أجل قصور الدرقية فحسب وإنما لانكماش الدراق أيضاً. وفي هذا السياق يجب أن تكون جرعة التيروكسين كافية لكبت TSH المصلي إلى مستويات غير قابلة للكشف دون أن تحرض حدوث فرط الدرقية (عادة 150-200 مكروغرام يومياً).

B. قصور الدرقية المحرض بالأدوية:

1. كربونات الليثيوم:

يستخدم هذا الدواء بشكل واسع لمعالجة الاضطراب الوجداني ثنائي القطب. يقوم الليثيوم بشكل مشابه لليوديد بتثبيط تحرر الهرمونات الدرقية (انظر الشكل 3). ورغم أن أشيع دليل على خلل الوظيفة الدرقية هو ارتفاع مستوى TSH المصلي فإن البعض (عادة المرضى الذين لديهم التهاب درقية مناعي ذاتي مستبطن) يطورون الدراق مع قصور الدرقية.

2. اليود:

قد يسبب اليود عندما يؤخذ لفترات مديدة قصور الدرقية الدراقي عند المرضى الذين لديهم التهاب درقية مناعي ذاتي مستبطن. ويشاهد ذلك عادة عند المرضى المصابين بأمراض تنفسية مزمنة الذين يعطون طاردات البلغم الحاوية على يوديد البوتاسيوم أو المرضى الذين يتناولون الأميودارون الذي يحتوي على كمية هامة من اليود.

C. عوز اليود:

إن ضخامة الغدة الدرقية شائعة (عند أكثر من 10٪ من السكان) في مناطق معينة من العالم مثل الأنديز والهيمالايا وأفريقيا الوسطى حيث يوجد نقص في اليود القوتي وتعرف هذه الضخامة بالدراق المتوطن Endemic goitre. يكون معظم المرضى أسوياء الدرقية ولديهم مستويات سوية أو مرتفعة من TSH. وبصورة عامة كلما كانت شدة عوز اليود أكبر ازدادت نسبة حدوث قصور الدرقية.

D. خلل التكون الهرموني Dyshormonogenesis:

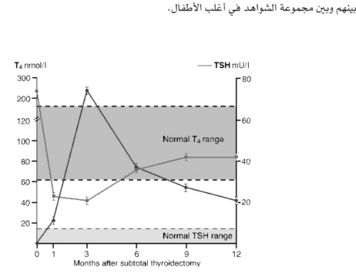
إن خلل التكون الهرموني هو عيب وراثي غير شائع في تركيب الهرمون الدرقي، وتكون طريقة الوراثة جسمية متنحية. ورغم أنه قد وصفت عدة أشكال من هذا الاضطراب فإن أشيع شكل ينجم عن عوز أنزيم البيروكسيداز داخل الدرقية. يتظاهر الأشخاص ذوو الزيجوت متماثلة الألائل بقصور الدرقية الخلقي أما الأشخاص ذوو الزيجوت متخالفة الألائل فيتظاهرون خلال العقدين الأولين من العمر بالدراق مع مستويات سوية من الهرمون الدرقي وارتفاع TSH. يعرف تشارك الدراق الناجم عن خلل التكون الهرموني مع الصمم العصبي بمتلازمة بندريد Pendred s syndrome.

IV. قصور الدرقية العابر TRANSIENT HYPOTHYROIDISM:

يشاهد قصور الدرقية العابر غالباً خلال الشهور الستة الأولى بعد استئصال الدرقية تحت التام وبعد معالجة داء غريفز باليود المشع ^{131}I، وبعد طور التسمم الدرقي في التهاب الدرقية تحت الحاد وفي التهاب الدرقية بعد الوضع (انظر الشكل 8). يجب ألا تكون المعالجة بالتيروكسين ضرورية في هذه الحالات لأن المريض يكون لا عرضياً عادة خلال هذه الفترة القصيرة من قصور الدرقية. يحدث عند بعض الولدان مرور للأضداد الحاصرة لمستقبلة TSH عبر المشيمة من الأم المصابة بمرض درقي مناعي ذاتي وهذا ما يسبب قصور الدرقية الذي يكون مؤقتاً كما هو الحال في التسمم الدرقي الوليدي.

V. قصور الدرقية الخلقي CONGENITAL HYPOTHYROIDISM:

لقد عرف منذ فترة طويلة أن المعالجة الباكرة بالتيروكسين ضرورية لمنع أذية الدماغ غير العكوسة عند الأطفال المصابين بقصور الدرقية الخلقي. إن قصور الدرقية صعب التشخيص سريرياً خلال الأسابيع القليلة الأولى من العمر. لقد أظهر التحري الروتيني لمستويات TSH في عينات بقع الدم المأخوذة بعد 5-7 أيام من الولادةأن نسبة حدوث قصور الدرقية الخلقي حوالي 1 من كل 3000 ولادة ويكون ناجماً عن عدم تخلق الدرق Thyroid agenesis أو الغدد المنتبذة أو ناقصة التنسج أو عن خلل التكون الهرموني. وبذلك يكون قصور الدرقية الخلقي أشيع بست مرات من بيلة الفنيل كيتون. ومن الممكن الآن البدء بمعالجة الإعاضة الدرقية خلال أسبوعين من الولادة. لقد أظهر تقييم التطور عند الرضع الذين عولجوا في هذه المرحلة الباكرة عدم وجود أي اختلاف بينهم وبين مجموعة الشواهد في أغلب الأطفال.



الشكل 8: مستويات TSH و T4 الإجمالي قبل وبعد استئصال الدرقية تحت التام في سلسلة من المرضى المصابين بقصور الدرقية العابر.

الدراق البسيط SIMPLE GOITRE

يستخدم هذا المصلح لوصف ضخامة الغدة الدرقية المنتشرة أو متعددة العقيدات التي تحدث بشكل فرادي وتكون مجهولة السبب. ومن المحتمل أن مدخول اليود القوتي دون المثالي والدرجات الخفيفة من خلل تكون الهرمونات والمنبهات مثل عامل النمو البشروي والغلوبولينات المناعية المنبهة للنمو كل ذلك أسباب هامة لتطور الدراق البسيط. يكون المرضى المصابون أسوياء الدرقية وهم من الإناث عادة ولديهم غالباً قصة عائلية للدراق.

I. الدراق البسيط المنتشر SIMPLE DIFFUSE GOITRE:

يتظاهر هذا الشكل من الدراق عادة بين عمر 15–25 سنة وغالباً ما يكون ذلك أثناء الحمل، ويلاحظ عادة من أصدقاء وأقارب المريض وليس من المريض نفسه. قد يكون هناك شعور بالضغط في العنق خاصة أثناء البلع. يكون الدراق طرياً ومتناظراً والغدة الدرقية متضخمة إلى 2–3 مرات حجمها السوي. لا يوجد مضض أو اعتلال عقد لمفاوية أو لغط فوق الدراق. تكون تراكيز T3 و T4 و TSH سوية ولا تُكشف أضداد ذاتية درقية في المصل.

يتراجع الدراق في معظم الحالات ولا ضرورة لأية معالجة. ويمكن عند بعض المرضى أن يستمر المنبه المجهول المؤدي لضخامة الدرقية ونتيجة للنوب المتكررة من فرط التنسج والأوب (التراجع) Involution خلال السنوات العشرة إلى العشرين التالية فإن الغدة تصبح متعددة العقيدات مع مناطق وظيفية مستقلة (الدراق البسيط متعدد العقيدات، انظر الشكل 9).

II. الدراق البسيط متعدد العقيدات SIMPLE MULTINODULAR GOITRE:

إن تظاهر هذا النوع من الدراق نادر قبل منتصف العمر، قد يكون المريض مدركاً لوجود الدراق منذ سنوات عديدة، وقد يزداد حجمه بشكل بطيء. يمكن في حالات نادرة أن تتم مراجعة الطبيب بسبب تورم مؤلم استمر عدة أيام ناجم عن النزف ضمن عقيدة أو كيسة. يكون الدراق عقيدياً أو فصيصياً Lobulated بالجس وقد يمتد خلف القص. قد تسبب الدراقات الكبيرة جداً انضغاطاً في المنصف يؤدي إلى الصرير وعسرة البلع وانسداد الوريد الأجوف العلوي. ويمكن أن تحدث أيضاً بحة الصوت بسبب شلل العصب الحنجري الراجع لكنها تقترح أكثر وجود سرطانة الدرقية.

يكون T3 و T4 سويين في المصل وفي غالبية الحالات يترافقان مع TSH سوية. تكون مستويات الهرمونات الدرقية في 25٪ من الحالات تقريباً على الحد الأعلى للمجال السوي الخاص بها ويكون TSH غير قابل للكشف (فرط الدرقية تحت السريري). يظهر التصوير المقطعي المحوسب CT لمدخل الصدر انزياح الرغامى أو انضغاطها والتكلس داخل الدرقية ودرجة الامتداد خلف القص. إن مخطط الجريان – الحجم Flow-volume loop سوف تكشف حالات انضغاط الرغامى الهامة.



العمر (بالسنوات)	15-25	35-55	أكبر من 55
الدراق	منتشر	عقيدي	عقيدي
انضغاط الرغامى أو انحرافها	لا	خفيف	نعم
T3، T4	سويان	سويان	مرتفعان
TSH	سوي	سوي أو غير قابل للكشف	غير قابل للكشف

الشكل 9: السير الطبيعي للدراق البسيط.

إذا كان الدراق صغيراً فلا حاجة للمعالجة سوى المراجعة السنوية لأن السير الطبيعي له هو التطور إلى دراق سمي متعدد العقيدات. يستطب استئصال الدرقية الجزئي في حالة الدراقات الكبيرة التي تسبب انضغاطاً منصفياً أو التي تسبب تشوهاً تجميلياً. يمكن لليود المشع ^{131}I أن يؤدي إلى تراجع هام في حجم الدرقية بعد 1-2 سنة وقد يكون له أهمية عند المرضى الكهول. إن النكس لسوء الحظ بعد 10-20 سنة أمر ليس نادراً ولا يمكن الوقاية منه بالتيروكسين الذي قد يؤدي فقط إلى تفاقم أي فرط درقية مرافق.

العقيدة الدرقية الوحيدة SOLITARY THYROID NODULE

يجب عند الأشخاص الذين يراجعون الطبيب من أجل عقيدة درقية تحديد ما إذا كانت هذه العقيدة سليمة (مثل الكيسة أو العقيدة الغروانية) أم خبيثة. وباستثناء النزف ضمن كيسة درقية والذي يؤدي إلى ضخامة سريعة في الدرقية مع الألم أو وجود اعتلال العقد اللمفاوية الرقبية الذي يوحي بشدة بوجود السرطانة فإن التمييز بين الآفة السليمة والآفة الخبيثة على أسس سريرية فقط نادراً ما يكون ممكناً. ومع ذلك فإن العقيدة الوحيدة التي تتظاهر في الطفولة أو المراهقة خاصة مع وجود قصة تشعيع سابقة للرأس والعنق أو التي تتظاهر في الكهولة يجب أن تثير الشك بالخباثة. ونادراً ما يتظاهر الانتقال الثانوي من سرطانة الرئة أو الثدي أو الكلية على شكل عقيدة درقية وحيدة مؤلمة سريعة النمو.

الاستقصاءات:

إن أكثر الاستقصاءات فائدة هو الرشف بالإبرة الدقيقة Fine-needle aspiration ويتم إجراء ذلك في العيادة الخارجية باستخدام إبرة بزل وريدية نظامية قياس 21 مع محقنة قياس 20 مل. قد يكون الرشف علاجيا عند نسبة صغيرة من المرضى الذين يكون التورم لديهم عبارة عن كيسة صرفة، رغم أن النكس أكثر من مرة يعتبر استطبابا للجراحة. يؤخذ عادة 2-3 رشافات من العقيدة، وإن الفحص الخلوي سوف يفرق العقيدات السليمة (80٪) عن العقيدات المشتبهة أو الخبيثة بشكل أكيد (20٪) والتي يتأكد بالجراحة أن نصفها يكون سرطانيا. إن ميزة الرشف بالإبرة الدقيقة على باقي الاختبارات مثل التفريسة بالنظير المشع أو التفريسة بفائق الصوت هي أن نسبة أعلى من المرضى يتجنبون العمل الجراحي، أما محدودية هذه الطريقة فهي كونها لا تستطيع أن تميز بين الورم الغدي الجريبي والسرطانة.

من المهم قياس مستوى T3 و T4 و TSH في المصل عند كل المرضى الذين لديهم عقيدة درقية وحيدة. وإن وجود مستوى من TSH غير قابل للكشف يقترح بشدة الورم الغدي الدرقي الوظيفي بشكل مستقل والذي يمكن تأكيد تشخيصه فقط عن طريق تفريسة الدرقية بالنظير المشع (انظر الشكل 6) ويمكن اعتباره لأغراض الممارسة سليماً دوماً.

الأورام الخبيثة MALIGNANT TUMOURS

إن أورام الدرقية الخبيثة الأولية نادرة وتشكل أقل من 1٪ من كل الكارسينومات، وتبلغ نسبة انتشارها 25 بالمليون. يمكن تصنيفها كما يظهر الجدول 14 اعتمادا على نمط الخلية التي ينشأ منها الورم. إن سرطان الدرقية أشيع دوما عند الإناث ويستثنى من ذلك السرطانة اللبية.

I. السرطانة المتمايزة DIFFERENTIATED CARCINOMA:

يكون التظاهر عند معظم المرضى على شكل عقيدة وحيدة مجسوسة.

1. السرطانة الحليمية Papillary carcinoma:

تعتبر هذه السرطانة أشيع الأورام الخبيثة في الغدة الدرقية وتشكل حوالي 90٪ من سرطان الدرقية الناجم عن التشعيع. قد تكون السرطانة الحليمية متعددة البؤر Multifocal ويكون الانتشار إلى العقد اللمفاوية الناحية. يتظاهر بعض المرضى باعتلال العقد اللمفاوية الرقبية دون وجود ضخامة درقية واضحة وقد يكون قطر الآفة الأولية أقل من 10 ملم.

2. السرطانة الجريبية Follicular carcinoma:

تكون هذه السرطانة دوما على شكل آفة وحيدة ذات محفظة. والانتشار إلى العقد اللمفاوية الرقبية نادر. تحدث الانتقالات عن طريق الدم وغالبا ما تكون إلى العظم والرئتين والدماغ.

الجدول 14: أورام الدرقية الخبيثة.

أصل الورم	نمط الورم	التواتر (٪)	العمر عند التظاهر عادة (سنوات)	البقيا التقريبية لـ 20 عاما (٪)
الخلايا الجريبية	السرطانة المتمايزة:			
	– الحليمية.	70	20–40	95
	– الجريبية.	10	40–60	60
	السرطانة غير المتمايزة:			
	– الكشمية	5	أكبر من 60	أقل من 1
خلايا C المجاورة للجريب	السرطانة اللبية	5–10	أكبر من 40*	50
الخلايا اللمفاوية	اللمفوما	5–10	أكبر من 60	10

* إن المرضى المصابين بالسرطانة اللبية كجزء من الأورام الغدية الصماوية المتعددة النمط II قد يتظاهرون في الطفولة.

A. التدبير:

يكون التدبير عادة باستئصال الدرقية التام يتلوه جرعة عالية من اليود المشع ^{131}I (3000 MBq، حوالي 80 ملي كوري) من أجل تخريب أي نسيج درقي باقٍ سواء أكان طبيعياً أم خبيثاً. وتتم بعد ذلك المعالجة طويلة الأمد بالتيروكسين بجرعة كافية لكبت TSH (عادة 150–200 مكروغرام يوميا) وهذا أمر هام لأن هناك بعض الأدلة على أن الكارسينومات الدرقية المتمايزة قد تكون معتمدة على الـTSH. تتم المتابعة بقياس الغلوبولين الدرقي في المصل الذي يجب أن يكون منخفضا أو غير قابل للكشف عند المرضى الذين يتناولون جرعة كابتة من التيروكسين. إن وجود مستوى أكثر من 15 مكروغرام/ل يشير بقوة إلى نكس الورم أو وجود انتقالات يمكن كشفها بإجراء تفريسة لكامل الجسم باستخدام اليود المشع ^{131}I وقد تستجيب هذه الانتقالات إلى المعالجة الإضافية باليود المشع.

EBM

سرطان الدرقية المتمايز – كشف المرض الناكس أو الانتقالي:

إن إعطاء الـ TSH البشري المأشوب طريقة فعالة وآمنة لتنبيه قبط اليود المشع عند المرضى الذين يجرى لهم تقييم لمعرفة مدى بقاء سرطان الدرقية ونكسه وهو مفضل على سحب الهرمون الدرقي.

ومن أجل الحصول على نتائج ذات مغزى فإن التفريسة بالنظير المشع تحتاج إلى تراكيز مصلية مرتفعة من TSH (أعلى من 20 ملي وحدة/ل). وكان يتم الوصول إلى هذه الحالة في الماضي عن طريق إيقاف التيروكسين لمدة 4-6 أسابيع. إن استخدام الـ TSH البشري المأشوب Recombinant لتحريض قبط اليود المشع جعل من غير الضروري إيقاف التيروكسين وبذلك يتم تجنب حدوث قصور الدرقية العرضي.

B. الإنذار:

يكون الإنذار ممتازا عند معظم المرضى عندما يعالجون بشكل مناسب. ويمكن عند المرضى دون عمر 50 عاما المصابين بالسرطانة الحليمية توقع حياة قريبة من الطبيعي إذا كان قطر الورم دون 2 سم وكان محصورا في الغدة الدرقية والعقد الرقبية وكانت طبيعته النسيجية من النوع منخفض درجة الخباثة. وحتى بالنسبة للمرضى الذين لديهم انتقالات بعيدة عند مراجعة الطبيب فإن البقيا لمدة 10 سنوات تكون حوالي 40٪.

II. السرطانة الكشمية واللمفوما ANAPLASTIC CARCINOMA AND LYMPHOMA:

من الصعب التمييز بين هاتين الحالتين سريريا لكن يصبح التمييز سهلا بالفحص الخلوي أو بخزعة الإبرة القاطعة Cutting needle biopsy. يكون المرضى عادة من النساء الكهلات حيث يحدث لديهن ضخامة درقية سريعة خلال 2–3 شهور. يكون الدراق قاسياً ومتناظراً. ويكون هناك عادة صرير ناجم عن انضغاط الرغامى وبحة صوت ناجمة عن شلل العصب الحنجري الراجع. لا توجد معالجة فعالة للسرطانة الكشمية رغم أن المعالجة الشعاعية قد تخفف بشكل مؤقت من الانضغاط المنصفي. أما الإنذار بالنسبة للمفوما التي قد تنشأ من التهاب الدرقية لهاشيموتو الموجود سابقا فهو أفضل. يؤدي التشعيع الخارجي غالبا إلى انكماش دراماتيكي في الدراق وقد يؤدي عندما يشرك مع المعالجة الكيميائية إلى البقيا لمدة 5 سنوات أو أكثر.

III. السرطانة اللبية MEDULLARY CARCINOMA:

ينشأ هذا الورم من خلايا C المجاورة للجريب Parafollicular C cells في الدرقية. قد يفرز هذا الورم الكالسيتونين إضافة إلى 5–هيدروكسي تربتامين (5-HT، السيروتونين) وببتيدات متنوعة من عائلة الـ Tachykinin و ACTH والبروستاغلاندينات. ونتيجة لذلك فقد وصف ترافق المتلازمة السرطاوية Carcinoid ومتلازمة كوشنيغ مع السرطانة اللبية.

يتظاهر المرضى عادة في منتصف العمر بكتلة درقية قاسية، ومن الشائع وجود اعتلال العقد اللمفاوية الرقبية لكن الانتقالات البعيدة نادرة في البداية. تكون مستويات كالسيتونين المصل مرتفعة وهي مفيدة في مراقبة الاستجابة للمعالجة. ورغم المستويات العالية جدا من الكالسيتونين التي توجد عند بعض المرضى فإن نقص كالسيوم الدم نادر جدا.

تكون المعالجة باستئصال الدرقية التام مع استئصال العقد الرقبية المصابة. ولما كانت الخلايا C لا تركز اليود فلا يوجد دور للمعالجة باليود المشع ^{131}I.

إن الإنذار متنوع جدا فبعض المرضى يبقون على قيد الحياة لمدة 20 عاما أو أكثر وبعضهم الآخر يموتون خلال أقل من سنة.

قد تكون السرطانة اللبية في الدرقية جزءاً من متلازمة الأورام الغدية الصماوية المتعددة النمط II.

IV. التهاب الدرقية لريدل RIEDEL'S THYROIDITIS :

وهو ليس أحد أشكال سرطان الدرقية لكن تظاهره السريري مشابه ولا يمكن عادة التفريق إلا بخزعة الدرقية. وهو حالة نادرة استثنائية مجهولة السبب يحدث فيها ارتشاح شديد في الغدة الدرقية والبنيات المجاورة بالنسيج الليفي. وقد يكون هناك تليف منصفي وخلف الصفاق مرافق. يكون التظاهر بدراق بطيء النمو غير منتظم وقاس كالحجر، ويوجد عادة انضغاط رغامي ومريئي يحتاج إلى استئصال الدرقية الجزئي. تشمل الاختلاطات المعروفة الأخرى شلل العصب الحنجري الراجع وقصور الدريقات وأخيرا قصور الدرقية.

قضايا عند المسنين:
الغدة الدرقية.
فرط الدرقية: • يكون فرط الدرقية ناجما بشكل شائع عن الدراق العقيدي ولاتوجد غالبا ضخامة درقية عند أولئك المصابين بداء غريفز. • قد تكون الأعراض مختلفة بشكل هام عن الأعراض المشاهدة عند المرضى الأصغر حيث تكون أعراض اللامبالاة ونقص الشهية واعتلال العضل الدانى والرجفان الأذينى وقصور القلب هى المسيطرة. • قد تكون مراجعتهم للطبيب متأخرة لأن المرضى يربطون فقد الوزن مع المرض الخبيث ولا يرغبون لأسوأ مخاوفهم أن تتحقق وبالتالى يتجنبون مراجعة الطبيب. • قد يكون من الصعب تفسير اختبارات الوظيفة الدرقية بسبب تأثيرات الأمراض الأخرى غير الدرقية.
قصور الدرقية: • إن بعض المظاهر السريرية مثل الإمساك وجفاف الجلد والتدهور البدنى والذهنى، تعزى إلى التقدم بالعمر ولذلك يتأخر التشخيص لعدة شهور أو حتى سنوات. • إن جرعة البدء من التيروكسين يجب أن تكون 25 مكروغرام يوميا بسبب إمكانية تفاقم مرض قلبى كامن أو مثبت. • تنخفض الاحتياجات من التيروكسين مع التقدم بالعمر والقلة من المرضى سوف يحتاجون إلى أكثر من 100 مكروغرام يوميا. • قد تتداخل الأدوية الأخرى (انظر الجدول 13) مع امتصاص أو استقلاب التيروكسين مما يتطلب زيادة الجرعة.

الجهاز التناسلي
THE REPRODUCTIVE SYSTEM

إن الممارسة السريرية لطب التناسل مشتركة بين عدة اختصاصات تشمل طب النساء وطب الجهاز البولي والطب النفسي وطب الغدد الصم. ويركز القسم التالي على الجوانب التي يتم تدبيرها بشكل شائع من قبل أطباء الغدد الصم.

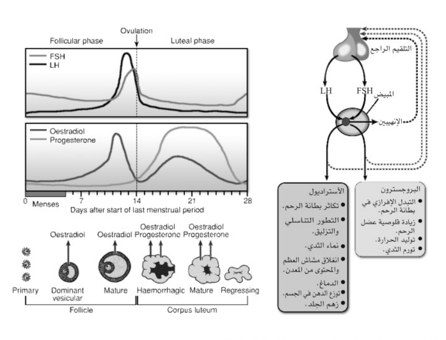
التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا والاستقصاءات
FUNCTIONAL ANATOMY, PHYSIOLOGY AND INVESTIGATIONS

إن فيزيولوجيا الوظيفة التناسلية عند الذكر والأنثى مبينة في (الشكلين 10 و 11) أما (الشكل 16) فيظهر مسالك تركيب الستيروئيدات الجنسية. تقوم الخصيتان عند الذكر بوظيفتين رئيسيتين هما تركيب التستوستيرون

عن طريق خلايا لايدغ الخلالية وتحت سيطرة الهرمون الملوتن (LH)، والإنطاف (تكوين النطاف) Spermatogenesis عن طريق خلايا سيرتولي Sertoli cells وتحت سيطرة الهرمون المنبه للجريب (FSH) (لكن يحتاج أيضا إلى تستوستيرون كاف). إن التلقيم الراجع (الارتجاع) feedback السلبي المؤدي لتثبيط إفراز LH و FSH متواسط بشكل رئيسي بالتستوستيرون وهرمون آخر من الخصية هو الإنهيبين Inhibin على التوالي.

يمكن تقييم المحور Axis بسهولة بقياس التستوستيرون و LH وFSH في عينة عشوائية من الدم. يرتبط التستوستيرون في البلازما بشكل كبير مع الغلوبولين الرابط للهرمون الجنسي ويمكن أيضا قياس هذا الغلوبولين من أجل حساب مشعر الأندروجين الحر Free androgen index. كما يمكن أيضا اختبار الوظيفة الخصوية بتحليل السائل المنوي.

الشكل 10: فيزيولوجيا التناسل عند الذكر.



الشكل 11: فيزيولوجيا التناسل عند الأنثى والدورة الحيضية الطبيعية.

أما عند الأنثى فإن الفيزيولوجيا معقدة بسبب اختلافات الوظيفة أثناء الدورة الحيضية الطبيعية. يؤديFSH إلى نمو وتطور الجريبات المبيضية أثناء الأيام الـ14 الأولى بعد الحيض. وهذا يؤدي إلى زيادة تدريجية في إنتاج الأستراديول من خلايا الركمة المبيضية Granulosa cells والذي يثبط في البداية إفراز FSH (التلقيم الراجع السلبي) لكنه بعد ذلك يؤدي عندما يصبح فوق مستوى معين إلى زيادة كل من تواتر ومدى نبضات الهرمون المحرر لموجهة الغدد التناسلية (GnRH) وهذا ما يؤدي إلى زيادة واضحة في إفراز LH (التلقيم الراجع الإيجابي). تحرض دفقة Surge الـLH في منتصف الدورة حدوث الإباضة، وبعد تحرر البيضة فإن الجريب يتمايز إلى الجسم الأصفر الذي يفرز البروجسترون. ويؤدي سحب البروجسترون إلى نزف حيضي. ولهذا السبب فإن المستويات الجائلة من الأستروجين والبروجسترون عند النساء قبل سن الإياس تكون معتمدة بشكل حرج على زمن الدورة. إن أكثر الاختبارات فائدة لتقييم وظيفة المبيض هي القصة الحيضية الدقيقة. إضافة لذلك يمكن إثبات حدوث الإباضة بقياس مستويات البروجسترون أثناء الطور الأصفري luteal phase.

إن الفيزيولوجيا المرضية للوظيفة التكاثرية عند الذكر والأنثى ملخصة في (الجدول 15).

الجدول 15: تصنيف أمراض الجهاز التناسلي.

	أولي	ثانوي
زيادة الهرمون.	متلازمة المبيض متعدد الكيسات. ورم خلايا الركمة المبيضية. ورم خلايا لايدغ	الورم المفرز لموجهة الغدد التناسلية في النخامية.
عوز الهرمون.	الإياس. قصور الغدد التناسلية (انظر الجدول 16). متلازمة تورنر (أنثى xo و 45). متلازمة كلاينفلتر (ذكر xxy و 47).	قصور النخامية. متلازمة كالمان (عوز GnRH المعزول). المرض الجهازي الشديد بما فيه القهم العصابي.
فرط التحسس للهرمون.	–	
المقاومة للهرمون.	متلازمة مقاومة الأندروجين (الاستثنات الخصوي أو متلازمة ريفنشتاين). عوز 5 ألفا-ريدوكتاز.	
الأورام غير الوظيفية.	الكيسات المبيضية. السرطانة.	

التظاهرات الرئيسية للمرض التناسلي
MAJOR MANIFESTATIONS OF REPRODUCTIVE DISEASE

I. قصور الغدد التناسلية عند الذكر MALE HYPOGONADISM:

إن أسباب قصور الغدد التناسلية عند الذكر مذكورة في (الجدول 16). تكون المظاهر السريرية لقصور الغدد التناسلية الأولي (قصور الخصيتين) والقصور الثانوي (قصور الوطاء أو قصور النخامية الأمامية) متطابقة. وتشمل هذه المظاهر فقد الشبق Libido (الرغبة الجنسية) والنوام Lethargy مع ضعف العضلات ونقص عدد مرات الحلاقة. ويراجع المرضى بشكل شائع بالتثدي أو العنانة Impotence أو العقم أو تأخر البلوغ. وقد تم تفصيل التقييم السريري لكل واحدة من هذه التظاهرات لاحقا.

يتم إثبات قصور الغدد التناسلية عند الذكر بإظهار وجود مستوى منخفض من التستوستيرون في المصل، أما التمييز بين قصور الغدد التناسلية الأولي والثانوي فيتم بقياس FSH و LH بشكل عشوائي. يجب استقصاء المرضى المصابين بقصور الغدد التناسلية ناقص موجهة الغدد التناسلية Hypogonadotrophic hypogonadism (أي قصور الغدد التناسلية الثانوي). أما المرضى المصابون بقصور الغدد التناسلية مفرط موجهة الغدد التناسلية (أي قصور الغدد التناسلية الأولي) فيجب أن يجرى لهم فحص للخصيتين من أجل اختفاء الخصية Cryptorchidism أو الأورام وقياس مستوى فيرتين المصل (لنفي داء ترسب الأصبغة الدموية)

وإجراء النمط النووي Karyotype (لكشف متلازمـة كلاينفلتر أي xxy و 47) وإذا لم يكن هناك سبب واضح فلا ضرورة حينئذ لاستقصاءات أخرى.

وصفت معالجة الرجال المصابين بعوز التستوستيرون في الصفحة 158.

II. تثدي الرجل GYNAECOMASTIA:

تثدي الرجل هو وجود نسيج غدي في الثدي عند الذكور. إن تطور الثدي السوي عند الإناث معتمد على الأستروجين وتعاكس الأندروجينات هذا التأثير.

ينجم تثدي الرجل عن عدم التوازن بين نشاط الأندروجين والأستروجين والذي قد يعكس وجود عوز بالأندروجين أو زيادة في الأستروجين. تم سرد الأسباب في (الجدول 16). ينبه البرولاكتين إنتاج الحليب في نسيج الثدي الذي يكون قد تم تجهيزه بواسطة الأستروجين لكن من النادر جدا أن يترافق فرط برولاكتين الدم مع التثدي وثر اللبن عند الرجال وإذا وجد التثدي فيتم تفسيره بعوز الأندروجين الذي ينجم عن كبت LH و FSH بواسطة البرولاكتين وليس بسبب زيادة البرولاكتين بحد ذاته.

الجدول 16: أسباب تثدي الرجل.	
مجهول السبب.	
فيزيولوجي/حول البلوغ.	
المحرض بالأدوية:	
• السيميتدين.	• المعالجات المضادة للأندروجين فى سرطانة البروستاتة.
• الديجوكسين.	• بعض الستيروئيدات الابتنائية خارجية المنشأ مثل الدي إيتيل ستيلبسترول.
• السبيرونولاكتون.	
قصور الغدد التناسلية:	
الأولي:	*الثانوي:*
• متلازمة كلاينفلتر.	• قصور النخامية.
• قصور الغدد التناسلية المناعى الذاتى.	• متلازمة كالمان (عوز GnRH).
• التهاب الخصية بالنكاف.	• فرط برولاكتين الدم.
• داء ترسب الأصبغة الدموية.	*متلازمات المقاومة للأندروجين:*
• داء السل.	• متلازمة الاستئناث الخصوى.
• المعالجة الكيميائية أو التشعيع.	• عوز 5 ألفا- ريدوكتاز.
• أشكال نادرة من فرط تنسج الكظر الخلقى.	
• اختفاء الخصية.	
زيادة الأستروجين:	
• قصور الكبد (نقص استقلاب الستيروئيد).	• الورم المفرز لموجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية (hCG) مثل ورم الخصية.
• الورم المفرز للأستروجين مثل ورم الخصية.	

A. التقييم السريري:

إن القصة الدوائية هامة، ويسمح الجس بتمييز التثدي عن النسيج الشحمي الذي يكون بارزا حول الحلمة ويشاهد غالبا في السمنة.

إن التثدي أحادي الجانب يجب اعتباره سرطانة في الثدي حتى يثبت العكس. كما يجب البحث عن مظاهر قصور الغدد التناسلية (انظر سابقا).

B. الاستقصاءات والتدبير:

يجب أن تؤخذ عينة عشوائية من الدم لقياس التستوستيرون و LH و FSH والأستراديول والبرولاكتين وموجهة الغدد التناسلية المشيميائية البشرية. وإذا كانت الفحوص السابقة سوية ولا يوجد دواء مسؤول عن التثدي فإنه لا توجد في هذه الحالة معالجة غدية صماوية مفيدة.

وقد يبرر الاستئصال الجراحي لأسباب تجميلية ما عدا عند الصبيان الصغار الذين لديهم قصة تثدي قصيرة الأمد حيث يمكن أن يزول هذا التثدي لوحده. يجب أن تتم المقاربة الجراحية عن طريق شق صغير حول الحلمة وأفضل ما يتم ذلك من قبل أخصائي في الجراحة التجميلية.

III. العنانة ERECTILE IMPOTENCE:

يظهر (الجدول 17) أسباب فشل النعوظ. إن الأسباب الغدية الصماوية غير شائعة نسبيا باستثناء الداء السكري بينما تعتبر الأسباب الوعائية والاعتلالية العصبية والسيكولوجية هي الأشيع.

إن العنانة ومن خلال الخبرة المكتسبة من عيادات السكري مشكلة قليلة التشخيص Underdiagnosed بشكل واضح. ومن المهم أن يكون الطبيب قادرا على مناقشة القضايا بصراحة مع المريض وأن يحدد إن كان هناك مظاهر مرافقة لقصور الغدد التناسلية (انظر سابقا) وفيما إذا كان النعوظ erection. قد حدث في أي وقت آخر (أي يحدد هل حدث لدى المريض أي نعوظ عند الاستيقاظ صباحاً، وهذا مظهر يجعل تشخيص الأسباب الوعائية والاعتلالية العصبية أقل احتمالاً).

A. الاستقصاءات:

يجب أن تؤخذ عينة دموية لقياس الغلوكوز والخضاب الغلوكوزي والبرولاكتين والتستوستيرون وLH وFSH. ويوجد عدد من الاستقصاءات الأخرى. لكن نادرا ما تستخدم لأنها لا تؤثر عادة على التدبير. وتشمل هذه الاختبارات مراقبة انتفاخ القضيب الليلي Nocturnal tumescence (باستخدام مخطاط التحجم Plethysmograph الذي يوضع حول جسم القضيب طول الليل) للتأكد إن كانت التروية الدموية والوظيفة العصبية كافيتين للسماح بحدوث نعوظ أثناء الليل، كما تشمل الاختبارات أيضا حقن البابافيرين Papaverine أو البروستاغلاندين E_1 داخل الجسم الكهفي لاختبار مدى كفاية التروية الدموية، كذلك التصوير الوعائي للشريان الفرجي Pudendal الباطن، إضافة لاختبارات توصيل الأعصاب الحسية المحيطية والمستقلة.

الجدول 17: أسباب العنانة.
مع نقص الشبق:
• قصور الغدد التناسلية (انظر الجدول 16).
• الاكتئاب.
مع شبق (رغبة جنسية) سوي:
• المشاكل السيكولوجية بما فيها القلق.
• القصور الوعائي (العصيدة atheroma).
• اعتلال الأعصاب (مثل الداء السكري، زيادة تناول الكحول، التصلب المتعدد).
• الأدوية (مثل محصرات بيتا، المدرات الثيازيدية).

B. التدبير:

يجب معالجة قصور الغدد التناسلية كما هو موصوف بالصفحة 158 . إن المعالجة النفسية Psychotherapy التي تشمل أيضا الشريك الجنسي أكثر ما تكون فعالة في المشاكل السيكولوجية. ومن غير المحتمل أن يتحسن المرض الوعائي أو اعتلال الأعصاب لكن تتوافر العديد من العلاجات. إن الخط الأول بالمعالجة عادة هو السيلدينافيل Sildenafil الفموي وهو مثبط للفسفوداي استراز Phosphodiesterase وبالتالي يقوي التأثير الموسع الوعائي لأكسيد النتريك Nitric oxide على أحادي فوسفات الغوانوزين الحلقي (cGMP). ويعتبر إعطاء السيلدينافيل مع واهبات أكسيد النتريك (أدوية النترات) مضاد استطباب بسبب خطر نقص ضغط الدم الشديد. ويجب أخذ الحذر الشديد عند المرضى المصابين بمرض مزمن بما فيه مرض القلب الإقفاري وذلك بشكل رئيسي لأن الجهد غير المعتاد الناجم عن النشاط الجنسي قد يثير حدوث الإقفار القلبي أو خلل النظم. تشمل معالجات العنانة الأخرى الحقن الذاتي للبروستاغلاندين E_1 داخل الجسم الكهفي أو إعطائه على شكل هلامة gel عن طريق الإحليل. كما تشمل أجهزة التخلية (التفريغ) Vacuum devices التي تؤدي لحدوث انتصاب يتم المحافظة عليه عن طريق عاصبة Tourniquet توضع حول قاعدة القضيب، والغرسات البديلة Prosthetic implants إما على شكل عصية ثابتة Fixed rod أو على شكل خزان قابل للنفخ Inflatable reservoir. إن العديد من المرضى يختارون عدم استخدام هذه الطرق، ولسوء الحظ فإن عددا أكبر لا يعرفون بتوافرها.

IV. قصر القامة وتأخر البلوغ SHORT STATURE AND DELAYED PUBERTY:

يتظاهر المرضى المصابون بقصر القامة عادة خلال سنوات المراهقة ويترافق فشل النمو في معظم الحالات مع تأخر البلوغ رغم وجود استثناءات (انظر الجدول 18). ورغم أن الآليات التي تبدأ عملية البلوغ غير مفهومة جيدا ورغم أنها مرتبطة جزئيا بالوراثة فإن هناك على الأرجح عتبة لوزن الجسم تعمل كمحرض للبلوغ السوي عند الأولاد (الوسطي ± 2SD بالنسبة للمرحلة 1 هو 12±2.5سنة) والفتيات (المرحلة 1 بعمر 11.2±2 سنة، وبدء الإحاضة بعمر 13±1.9 سنة). يكون الشباب الذين لديهم تأخر بالبلوغ ناقصي الوزن غالبا عند مراجعة الطبيب

ويكونون صغارا كالأطفال. وفي حالات نادرة يراجع المرضى في مرحلة لاحقة من العمر دون أن يكون فشل البلوغ لديهم قد تم استقصاؤه، وفي هذه الحالة لا تكون مشاشات العظام الطويلة قد أغلقت بواسطة الستيروئيدات الجنسية. ويكون لدى هؤلاء الأشخاص نسب طواشية Eunuchoid proportions أي أنهم يميلون للطول أكثر من القصر ولديهم أيدٍوأرجل طويلة نسبة لطول الجذع.

A. التقييم السريري:

يجب عند المرضى الذين لديهم قصر القامة مع تأخر البلوغ الحصول على القصة المرضية العامة وإجراء الفحص السريري. ويجب أن يتم إنزال الطول والوزن الحاليين وتقييم تطور البلوغ على مخططات النمو الطبيعية (انظر الشكل 12). إن أطوال الوالدين والإخوة الأكبر والعمر الذي حدث فيه تطور البلوغ عندهم قد يدعم تشخيص تأخر البلوغ البنيوي Constitutional pubertal delay. يكون الطول النهائي عند 95٪ من الأطفال الأسوياء ضمن 8.5 سم من طول الوالدين الوسطي. إن قياسات النمو السابقة في الطفولة التي يمكن الحصول عليها عادة من سجلات الصحة المدرسية مفيدة، فالأطفال المصابون بعوز هرمون النمو يكونون عادة صغارا طيلة الفترة السابقة في حين أن التغير في سرعة النمو الذي يؤدي إلى تقاطع الخطوط المئوية [الانتقال إلى خط مئوي أدنى] يعكس على الأرجح مرضا حديثا. يكون المرضى المصابون بعوز هرمون النمو (ممتلئين) Chubby بشكل وصفي مع زيادة الدهن تحت الجلد. وبذلك يكونون قصيري القامة لكن دون وجود نقص الوزن. إن وجود فقد الشم Anosmia يقترح إمكانية وجود متلازمة كالمان Kallmann s syndrome الناجمة عن عوز GnRH المعزول. قد يتطور بعض الشعر الفاتح في الإبط والعانة بسبب إنتاج الأندروجين الكظري ومع ذلك يكون المريض قاصر الغدد التناسلية.

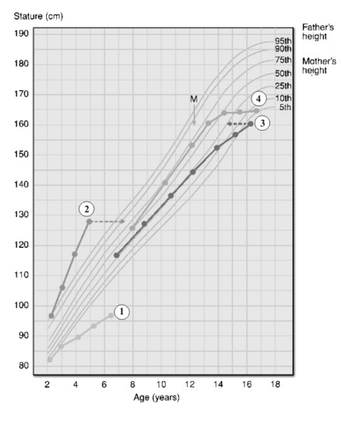
الجدول 18: أسباب قصر القامة.

مع تأخر البلوغ:

- البنيوي/ العائلي.
- المرض الجهازي (مثل الربو، سوء الامتصاص، الداء البطني، التليف الكيسي، الفشل الكلوي).
- الكرب السيكولوجي.
- القهم العصابي.
- الجهد الفيزيائي الشديد.
- قصور الغدد التناسلية (راجع الجدول 16، كذلك متلازمة تورنر عند الفتيات).
- أمراض غدية صماوية أخرى (مثل متلازمة كوشينغ وقصور الدرقية الأولي وقصور الدريقية الكاذب).

دون وجود تأخر البلوغ:

- عوز هرمون النمو المعزول.
- البلوغ المبكر سابقا مع انغلاق المشاش (مثل فرط تنسج الكظر الخلقي، متلازمة ماك كون ـ ألبرايت وكثرة المنسجات بخلية لانغرهانس).
- وجود مشكلة سابقة تحد من النمو وتم شفاؤها حالياً (مثل فشل النمو داخل الرحم، المرض القلبي الخلقي).
- الشذوذ الهيكلي (مثل الودانة Achondroplasia وأدواء عديدات السكاريد المخاطية).



الشكل 12: التشخيص التفريقي لقصر القامة من مخططات النمو.

تدل النقاط على الطول الذي تم قياسه في العمر الزمني المبين. تم إظهار طول الأم والأب. كذلك تم إنزال الأعمار العظمية الموافقة المأخوذة من الصور الشعاعية للرسغ على شكل رؤوس أسهم. يظهر الشكل النماذج الوصفية لقصر القامة عند الأطفال (رقم (1): قصر القامة الناجم عن عوز هرمون النمو)، تسارع النمو الباكر مع الالتحام المبكر للمشاش (رقم (2): قصر القامة الناجم عن البلوغ المبكر كما هو الحال مثلا في فرط تنسج الكظر الخلقي)، قصر القامة المتأخر مع تأخر البلوغ (رقم (3): بسبب تأخر النمو البنيوي لكنه متوافق أيضا مع قصور الغدد التناسلية أو الأسباب الأخرى المبينة في الجدول 18)، والبلوغ المعرقل (رقم (4): حيث يشير الحرف M إلى بداية الدورات الحيضية عند بدء الإحاضة، كما هو الحال في قصور النخامية المكتسب في الورم القحفي البلعومي، لكنه يتوافق أيضا مع مرض جهازي آخر شديد مثل القهم العصابي).

إن التأثير السيكولوجي لقصر القامة وعدم النضج الجنسي على المريض الشاب يحتاج إلى اهتمام دقيق لأن ذلك هو المحدد الرئيسي إن كانت المعالجة النوعية مناسبة أم لا.

B. الاستقصاءات:

اطلب من المريض قبل أخذ عينة الدم أن يقوم بالتمرين (مثلا الركض صعودا وهبوطا على الدرج أو الجري حول موقف السيارة حتى يصبح لاهثا) وذلك لتنبيه إفراز هرمون النمو (السوي أكثر من 15 ملي وحدة/ل). ويتم إجراء قياس لهرمون النمو والتستوستيرون (عند الأولاد) والأستراديول (عند الفتيات) و LH و FSH، كما تجرى اختبارات التحري عن المرض الجهازي وتشمل الفحوص الدموية واختبارات وظيفة الكلية والوظيفة الكبدية ووظيفة الدرقية.

إن أضداد الغليادين Antigliadin وأضداد الميوزين Antimyosin وسيلة مفيدة للتحري عن الداء البطني Celiac disease. يجب مقارنة صورة الرسغ الشعاعية البسيطة مع مجموعة من الصور القياسية للحصول على العمر العظمي. يتأخر العمر العظمي في تأخر البلوغ وقصور الغدد التناسلية ويكون متقدما في حالات أخرى، مثلا بعد البلوغ المبكر.

هناك اختبارات أخرى تجرى عند الشك بوجود عوز هرمون النمو أو قصور الغدد التناسلية ناقص موجهة الغدد التناسلية وقد تم وصف هذه الاختبارات لاحقاً. يجب ملاحظة أن استجابات هرمون النمو للتنبيه في الحالة السوية عند الأطفال ما حول البلوغ تحتاج إلى تجهيز الغدة النخامية مسبقا بالستيروئيدات الجنسية لعدة أيام وأن إفراز هرمون النمو يضعف بوجود أي مرض جهازي آخر. إن كشف وجود قصور الغدد التناسلية مفرط موجهة الغدد التناسلية يجب أن يتبعه إجراء تحليل للصبغيات لكشف متلازمة تورنر Turner (XO، 45 مع نمط ظاهري أنثوي) أو متلازمة كلاينفلتر Klinefelter (XXY، 47 مع نمط ظاهري ذكري).

C. التدبير:

تم مناقشة معالجة الشذوذات الغدية الصماوية النوعية في مكان آخر. يمكن عند المرضى المصابين بتأخر البلوغ البنيوي تحريض البلوغ باستخدام جرعات منخفضة من الأستروجين الفموي عن الفتيات (مثلا الإيثينيل إستراديول Ethinylestradiol بمقدار 2 مكروغرام يوميا) أو التستوستيرون عند الأولاد (مثلا حقن ديبوت تستوستيرون إستر Depot testosterone ester بجرعة 50 ملغ عضليا كل شهر). إن الجرعات الأعلى تحمل مخاطر الالتحام الباكر لمشاش العظام. يجب أن تعطى هذه المعالجة في عيادة تخصصية مع مراقبة مقدار التحسن حتى يتأكد حدوث البلوغ داخلي المنشأ وعندها يمكن إيقاف المعالجة التحضيرية ويتم ذلك عادة خلال أقل من سنة واحدة.

تتم معالجة عوز هرمون النمو المعزول بحقن هرمون النمو تحت الجلد يوميا وإن لهرمون النمو أيضا دورا مؤكدا في متلازمة تورنر وفي الفشل الكلوي المزمن. أما استخدامه عند الأطفال قصار القامة دون إثبات وجود شذوذ غدي صماوي فأمر مثير للجدل، حيث يسرع النمو الحالي لكنه لا يؤدي إلى زيادة في الطول النهائي.

إن المرضى الذين حدث لديهم البلوغ وتم التحام المشاش عندهم لا يمكن تحريضهم للنمو أكثر.

V. اختفاء الخصية CRYPTORCHIDISM:

يحدث اختفاء الخصية (الخصية غير الهابطة Undescended) عادة عند الأولاد الأسوياء لكن قد يكون اختفاء الخصية المظهر الرئيسي لقصور الغدد التناسلية ناقص موجهة الغدد التناسلية. إن الخصيتين الكموشتين (القابلتين للانكماش للأعلى) Retractile testes خاصة عند الولد السمين قد تلتبسان مع اختفاء الخصية. إذا بقيت الخصيتان في القناة الإربية فإنهما تصبحان أكثر عرضة للرض مما لو كانتا في الصفن. سوف تفشل النبيبات الناقلة للمني بالتطور في الخصية غير الهابطة وإذا كان اختفاء الخصية ثنائي الجانب فإن العقم سوف يحدث، ومع ذلك فإن الخلايا الخلالية قد تعمل بشكل سوي حتى عند الشخص البالغ الذي لم تهبط خصيتاه، وبالتالي قد تتطور الصفات الجنسية الثانوية بالطريقة الاعتيادية. وعند القلة من المرضى المصابين باختفاء الخصية تسلك الخصيتان أثناء تطورهما طريقا شاذا للهبوط وتتوضعان بشكل منتبذ إما خلف الصفاق أو ضمن الحوض، ويدعى ذلك سوء الهبوط Maldescent ويحمل خطورة كبيرة لحدوث الخباثة في الخصية لذلك يجب تحديد مكان الخصيتين في هذه الحالة عن طريق التصوير المقطعي المعترض أو بفائق الصوت ومن ثم استئصالهما.

إن إعطاء موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية أو GnRH عن طريق الأنف يمكن أن تحرضا الهبوط في حوالي 40٪ من الأطفال لكن إذا فشل ذلك أو اكتشفت الحالة بعد مرحلة البلوغ فإن الخصية (أو الخصيتين) يجب أن تستأصل أو توضع في الصفن جراحيا.

VI. كثرة الشعر HIRSUTISM:

يدل مصطلح كثرة الشعر على النمو المفرط لأشعار انتهائية ثخينة عند النساء بتوزع معتمد على الأندروجين (الشفة العليا، الذقن، الصدر، الظهر، أسفل البطن، الفخذ، الساعد) ويعتبر واحدا من أشيع التظاهرات في أمراض الغدد الصم. ويجب تمييزه عن فرط الأشعار Hypertrichosis الذي هو نمو غزير معمم للشعر الزغبي Vellus hair. إن سببيات زيادة الأندروجين مبنية في (الجدول 19).

A. التقييم السريري:

إن شدة كثرة الأشعار أمر شخصي فبعض النساء يعانين من إحراج شديد من درجة نمو الشعر التي قد تعتبرها الأخريات غير مهمة. تشمل الملاحظات الهامة الأخرى القصة الدوائية وقصة الدورة الحيضية وحساب مشعر كتلة الجسم وقياس ضغط الدم والفحص السريري بحثا عن علامات الاسترجال Virilisation (ضخامة البظر Clitoromegaly والصوت العميق والصلع وضمور الثديين) والمظاهر المرافقة بما فيها العد الشائع أو متلازمة كوشينغ. إن كثرة الشعر حديثة البداية المترافقة مع الاسترجال تقترح وجود ورم مفرز للأندروجين لكن ذلك نادر.

B. الاستقصاءات:

يجب أخذ عينة دموية عشوائية لقياس التستوستيرون والبرولاكتين وLH و FSH. وفي حال وجود مظاهر سريرية لمتلازمة كوشينغ يجب إجراء اختبار الكبت بالديكساميتازون 1 ملغ أثناء الليل.

الجدول 19: أسباب كثرة الشعر Hirsutism:

السبب	المظاهر السريرية	نتائج الاستقصاء	المعالجة
مجهول السبب.	- عائلي غالباً. - جذور آسيوية أو متوسطية.	سوية.	- الوسائل التجميلية. - مضادات الأندروجينات.
متلازمة المبيض متعدد الكيسات (راجع الجدول 22).	- السمنة. - ندرة الطموث أو انقطاع الحيض الثانوي. - العقم.	- نسبة LH: FSH أكثر من 1:2.5. - ارتفاع خفيف في الأندروجينات*. - فرط برولاكتين الدم الخفيف.	- إنقاص الوزن. - الوسائل التجميلية. - مضادات الأندروجينات (قد تكون الأدوية المحسسة للأنسولين مفيدة).
فرط تنسج الكظر الخلقي (ناجم عن عوز 21-هيدروكسيلاز في 95٪ من الحالات).	- مصطبغ. - قصة ضياع الملح في الطفولة. - أعضاء تناسلية ملتبسة أو نوب كظرية عند الكرب. - جذور يهودية.	- ارتفاع الأندروجينات* الذي يكبت بالديكساميتازون. - ارتفاع شاذ في 17- هيدروكسي بروجسترون بعد إعطاء ACTH.	- إعاضة القشرانيات السكرية وتعطى بنظم معكوس لتكبت ACTH الصباحي الباكر.
إعطاء الأندروجين خارجي المنشأ.	- الرياضيات. - المسترجلات.	- انخفاض LH و FSH. - تعتمد الأندروجينات على نوع الستيروئيد الذي أعطي.	إيقاف سوء استخدام الستيروئيد.
الورم المفرز للأندروجين في المبيض أو قشر الكظر.	- بداية سريعة. - الاسترجال، ضخامة البظر، الصوت العميق، الصلع، ضمور الثديين.	- ارتفاع الأندروجينات* الذي لا يكبت بالديكساميتازون أو الأستروجين. - انخفاض LH و FSH. - يظهر CT وجود الورم	الاستئصال الجراحي.
متلازمة كوشينغ	المظاهر السريرية لمتلازمة كوشينغ (راجع الصفحة 178).	- الأندروجينات الكظرية* سوية أو مرتفعة بشكل خفيف. - راجع الاستقصاءات في الصفحة 180.	عالج السبب (راجع الصفحة 184).

* مثلا إن مستويات التستوستيرون المصلي عند النساء دون 2 نانومول تعتبر سوية وبين 2-5 نانومول مرتفعة بشكل خفيف، وأكثر من 5 نانومول عالية وتحتاج إلى استقصاءات أخرى.

إذا كان مستوى التستوستيرون مرتفعا أكثر بمرتين من الحد الأعلى للمجال السوي عند الأنثى خاصة إذا ترافق ذلك مع انخفاض LH و FSH فإن أسبابا أخرى غير كثرة الشعر مجهولة السبب ومتلازمة المبيض متعدد الكيسات هي الأكثر احتمالا. ويجب في هذه الحالة التأكد من مصدر الأندروجين الزائد. يتم تشخيص فرط تنسج الكظر الخلقي الناجم عن عوز 21-هيدروكسيلاز عن طريق اختبار التنبيه القصير بـ ACTH مع قياس 17-هيدروكسي بروجسترون. إن مستوى التستوستيرون المصلي عند المريضات المصابات بالأورام المفرزة للأندروجين لا يتم كبته بعد إعطاء الديكساميتازون (سواء اختبار الكبت أثناء الليل أو اختبار الكبت بالجرعة المنخفضة خلال 48 ساعة) أو الأستروجين (30 مكروغرام يوميا لمدة 7 أيام). وبعد ذلك يجب البحث عن الورم بواسطة التصوير المقطعي المحوسب CT أو المرنان MRI للغدتين الكظريتين والمبيضين.

C. التدبير:

يعتمد التدبير على السبب (انظر الجدول 19). وهناك خيارات مماثلة متوافرة لعلاج متلازمة المبيض متعدد الكيسات وكثرة الشعر مجهولة السبب. وقدتم وصف هذه الخيارات في الصفحة 156.

VII. انقطاع الحيض الثانوي SECONDARY AMENORRHOEA:

يصف انقطاع الحيض الأولي المريضة التي لم يسبق لها أن حاضت أبدا، أي المريضة التي لم يحدث عندها بدء الإحاضة Menarche. أما انقطاع الحيض الثانوي فيصف توقف الحيض. إن الأسباب الشائعة لهذه الحالة مبينة في (الجدول 20).

الجدول 20: أسباب انقطاع الحيض الثانوي.	
خلل وظيفة الوطاء:	
• راجع الصفحة 207، كذلك القهم العصابي، التمرين الشديد، نفسي المنشأ.	
مرض النخامية:	
• راجع الصفحة 207 خاصة فرط برولاكتين الدم.	
خلل وظيفة المبيضين:	
• متلازمة المبيض متعدد الكيسات.	• موزاييكية تورنر Turner mosaic.
• الأورام المفرزة للأندروجين.	• الإياس (انظر لاحقا).
• المناعي الذاتي (الإياس الباكر).	
مرض الكظر:	
• متلازمة كوشينغ، فرط تنسج الكظر الخلقي، الأورام المفرزة للأندروجين.	
الداء الدرقي:	
• فرط وقصور الدرقية.	
حالات أخرى:	
• المرض الجهازي الشديد مثل الفشل الكلوي وتدرن بطانة الرحم.	

A. التقييم السريري:

تعتمد المظاهر السريرية المرافقة على عمر المريضة والسبب المستبطن. فالنساء في سن الإياس من غير المحتمل أن يراجعن الطبيب إلا إذا كن يفكرن بالمعالجة الهرمونية المعيضة أو كن متضايقات من الأعراض الإياسية مثل البيغ (الهبات) flushing (انظر الجدول 21) ويجب الانتباه إلى أن هذه الأعراض قد تحدث عند المريضات من أي عمر اللواتي لديهن عوز بالأستروجين مهما كان سببه. يعرف الإياس الباكر Premature menopause بشكل اعتباطي بأنه الإياس الذي يحدث قبل سن الأربعين. إذا وجد فقد في الوزن فقد يكون ذلك أوليا كما هو الحال في القهم العصابي Anorexia nervosa أو ثانويا لمرض مستبطن مثل التدرن أو الخباثة أو فرط الدرقية. قد تقترح زيادة الوزن قصور الدرقية أو متلازمة كوشينغ أو في حالات نادرة جدا آفة في الوطاء. إن كثرة الشعر والسمنة وعدم انتظام الدورات الحيضية طويل الأمد يقترح وجود متلازمة المبيض متعدد الكيسات.

يجب فحص الثديين بحثا عن ثر اللبن Galactorrhoea. إن وجود مرض مناعي ذاتي آخر يزيد احتمال وجود الفشل المبيضي الباكر المناعي الذاتي Autoimmune premature ovarian failure.

B. الاستقصاءات:

يجب أخذ الدم لقياس LH و FSH والأستراديول والبرولاكتين و TSH ويمكن بغياب الدورة الحيضية إجراء هذه القياسات في أي وقت.

تقترح المستويات العالية من LH و FSH مع المستوى المنخفض (أو المستوى المنخفض إلى السوي) من الأستراديول الفشل المبيضي الأولي بما فيه الإياس. أما ارتفاع LH مع الاستراديول السوي فأمر شائع في متلازمة المبيض متعدد الكيسات.

تم وصف استقصاء فرط برولاكتين الدم (في الصفحة 212). أما المستويات المنخفضة من LH و FSH والأستراديول فتقترح وجود مرض نخامي أو وطائي. إن تقييم الكثافة المعدنية العظمية باستخدام تفريسة DXA أمر مناسب للمريضات اللواتي لديهن مستويات منخفضة من الأندروجين والأستروجين.

C. التدبير:

يعتمد التدبير على السبب. من المناسب عادة عند النساء اللواتي لديهن عوز بالأستروجين استخدام معالجة الإعاضة الهرمونية HRT من أجل تحسين الأعراض و/أو الوقاية من تخلخل العظام.

الجدول 21: أعراض الإياس.	
التأثيرات المغيرة لقطر الأوعية Vasomotor effects:	
• الهبات الساخنة.	• التعرق.
الأعراض السيكولوجية:	
• القلق.	• الهيوجية.
• التقلقل الانفعالي.	
الأعراض البولية التناسلية:	
• عسرة الجماع (التهاب المهبل الشيخي).	• الإلحاح البولي.
• زيادة الأخماج المهبلية.	

VIII. العقم INFERTILITY:

يحدث عند حوالي 10٪ من الأزواج صعوبة في إنجاب الأطفال. ويساهم في ذلك ثلاثة أسباب متساوية تقريبا هي العقم عند الأنثى والعقم عند الذكر وحالات مجهولة السبب. ولذلك رغم أنه من الشائع أن تراجع المرأة بهذه المشكلة فإن التقييم الباكر لكلا الزوجين ضروري لتجنب التأخير والاستقصاءات غير الضرورية. ويجب أن يشمل التقييم التأكد من أن الزوجين يقومان بالجماع في الفترة التي تكون فيها المرأة مخصبة.

يشمل التقييم الإضافي عند المرأة القصة الحيضية، حيث تقترح ندرة الطموث Oligomenorrhoea أن الدورات لا إباضية. ويمكن إثبات ذلك بقياس البروجسترون المصلي بعد 21 يوما من بدء آخر دورة حيضية (يستدل على الإباضة بالمستوى الذي يتجاوز 15 نانو مول/ل). أما الاختبارات اللاحقة فمشابهة لتلك التي تجرى في انقطاع الحيض الثانوي والتي ذكرت سابقا. إذا كانت الدورات الحيضية منتظمة عند المرأة ولم يكشف أي شذوذ عند الرجل فقد يكون من الضروري إجراء المزيد من الاستقصاءات النسائية.

يجب فحص الذكر بحثا عن القيلة الدوالية Varicocele أو أي شذوذ خصوي آخر، كما يجب إجراء تحليل للسائل المنوي. وإذا وجد لدى الرجل قلة النطاف Oligospermia فلابد عندها من أخذ الدم لعيار البرولاكتين والتستوستيرون وFSH وLH ويتم تفسير النتائج كما ذكر سابقا في قصور الغدد التناسلية عند الذكر. إذا كان الشذوذ الوحيد هو ارتفاع FSH فإن فشل الإنطاف (تكون النطاف) Spermatogenesis غير القابل للعكس هو السبب المحتمل (يرتفع FSH بسبب فقد الإنهيبين-بيتا). نادرا ما تستطب خزعة الخصية.

يمكن عند المرضى المصابين بعوز موجهة الغدد التناسلية تحريض الخصوبة على مدى عدة شهور. ويتم ذلك عادة مرة واحدة وتخزن النطاف لإجراء الإمناء الاصطناعي Artificial insemination (وضع السائل المنوي في المهبل أو في عنق الرحم) لاحقاً.

THE MENOPAUSE الإياس

يحدث توقف الحيض عند النساء في معظم الدول المتقدمة وسطيا بعمر 50.8 سنة. ويحدث قبل 5 سنوات من ذلك زيادة تدريجية في عدد الدورات اللاإباضية. تدعى هذه الفترة بالإياس Climacteric. يهبط إفراز الإنهيبين والأستروجين ويؤدي التلقيم الراجع السلبي إلى زيادة إفراز LH و FSH من النخامية. إن وجود مستويات مصلية من LH و FSH تتجاوز 30 وحدة/ل مع وجود مستوى منخفض من الأستراديول يثبت التشخيص.

A. المظاهر السريرية:

تم سرد المظاهر السريرية في (الجدول 21). غالبا ما تسبق الدورات غير المنتظمة حدوث الإياس ولهذا فإن توقيت الإياس الدقيق لا يمكن معرفته إلا بشكل راجع Retrospect (مثلا بعد 6 شهور من آخر دورة). تتعلق أعراض الإياس بعوز الأستروجين وتكون خفيفة نسبيا عند بعض المريضات لكن قد تشكل مشكلة كبيرة عند

الأخريات. قد تبدأ الهبات Flushes عندما تكون المريضة مازال لديها دورات منتظمة وتستمر هذه الهبات عند 25٪ من النساء لأكثر من 5 سنوات. إن السبب الدقيق لحدوث الهبات مازال مجهولا لكنها تترافق مع نبضة الـ LH. وعلى المدى البعيد فإن الانخفاض في إفراز الأستروجين يترافق مع زيادة ارتشاف Resorption العظم وخطر تخلخل العظام. يكون لدى النساء قبل الإياس معدلات منخفضة للمرض القلبي الوعائي مقارنة مع الرجال لكن هذه الميزة تنقص بشكل جوهري بعد الإياس.

B. التدبير:

تحتاج العديد من النساء إلى الشرح والطمأنة أكثر من الحاجة للعلاج.

تم مناقشة معالجة الإعاضة بالأستروجين (تدعى عادة HRT) في الصفحة 159. وعند المريضات اللواتي لا يمكن استخدام هذه المعالجة عندهن (مثلا وجود قصة عائلية قوية لسرطان الثدي) يمكن أن تستجيب الأعراض الناجمة عن تغير قطر الأوعية Vasomotor لدواء الكلونيدين Clonidine. كما يمكن مساعدة الأعراض المهبلية والبولية برهيم Cream الأستروجين الموضعي. إذا لم يستجب القلق والمشاكل الانفعالية المترافقة مع الإياس لمعالجة الإعاضة الهرمونية HRT فإنها تحتاج للمعالجة ككيان خاص.

متلازمة المبيض متعدد الكيسات POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME (PCOS)

A. المظاهر السريرية:

تصف PCOS معقدا من المظاهر السريرية والكيميائية الحيوية التي مازالت أسبابها غير مفهومة جيدا. وهي على الأرجح نقطة النهاية المشتركة بين مجموعة متغايرة المنشأ من الحدثيات المرضية تتميز بفقد تناسق التحكم بالدورة الحيضية. غالبا ما تصيب PCOS عدة أفراد من العائلة وتتفاقم بالسمنة. يظهر (الجدول 22) المظاهر السريرية والكيميائية والحيوية ولو أن شدة كل مظهر من هذه المظاهر تتنوع من مريضة لأخرى. إن بعض تعريفات PCOS تحتاج إلى إظهار كيسات متعددة في المبيضين والتي يمكن تحريها بسهولة بواسطة فائق الصوت عبر المهبل. ومع ذلك فإن وجود الكيسات المبيضية لا يغير التدبير عادة ولا يتنبأ دوما بالمظاهر الأخرى لـ PCOS. وهكذا فإن الفحص بفائق الصوت Ultrasound في هذه الحالة مثير للجدل وليس مجديا من حيث مقارنة التكلفة بالفائدة.

B. التدبير:

يعتمد التدبير على المشكلة السريرية. فالعقم يمكن أن يعالج تحت إشراف الاختصاصي بواسطة الكلوميفين Clomifene أو موجهات الغدد التناسلية خارجية المنشأ. ورغم أن مريضات PCOS قد يكون لديهن انقطاع بالحيض Amenorrhea فإن معالجة الإعاضة الهرمونية غير مطلوبة للوقاية من تخلخل العظام وذلك لأن هؤلاء المريضات لديهن مستويات جائلة مرتفعة وليست منخفضة من الأستروجينات والأندروجينات.

الجدول 22: مظاهر متلازمة المبيض متعدد الكيسات.

الآليات*	المظاهر
خلل وظيفة النخامية.	ارتفاع LH المصلى. ارتفاع البرولاكتين المصلى.
الدورات الحيضية اللاإباضية.	ندرة الطموث. انقطاع الحيض الثانوي. الكيسات المبيضية. العقم.
زيادة الأندروجين.	كثرة الشعر. العد.
السمنة.	فرط سكر الدم.
المقاومة للأنسولين.	خلل شحميات الدم. فرط ضغط الدم.

* إن هذه الآليات مرتبطة مع بعضها، ولا يعرف أي منها (إذا وجد) هو أولى. إن PCOS تمثل على الأرجح نقطة النهاية المشتركة بين عدة حدثيات مرضية مختلفة.

أما بالنسبة لكثرة الشعر فإن معظم المريضات سوف يستخدمن الإجراءات التجميلية مثل التبييض Bleaching والشمع Waxing قبل استشارة الطبيب. إن التحليل الكهربي Electrolysis فعال في المناطق الصغيرة مثل شعر الشفة العليا وشعر الصدر لكن هذه الطريقة مكلفة. إن الفيزيولوجيا المرضية للأسباب الشائعة لكثرة الشعر غير مفهومة جيداً لكن قد تكون المقاومة للأنسولين عاملاً هاماً في PCOS. إن إنقاص الوزن خطوة حيوية لتعزيز التحسس للأنسولين وإنقاص تحويل الأندروجينات في المحيط إلى أستروجينات بواسطة أنزيم الأروماتاز Aromatase في النسيج الشحمي. إذا تمت محاولة إجراء هذه الوسائل المحافظة وفشلت فقد تستخدم المعالجة المضادة للأندروجين كما هو مبين في (الجدول 23). إن دورة حياة كل جريب شعري تستمر 3 شهور على الأقل ولذلك لا يلاحظ أي تحسن على الأرجح قبل هذه الفترة وذلك حتى تطرح الجريبات السابقة كل أشعارها ويتم كبت نمو شعر بديل. إضافة لذلك فإن الأدوية المحسسة للأنسولين Insulin-Sensitising drugs مثل مركبات الثيازوليدينديون thiazolidinediones ومركبات البيغوانيد (راجع الفصل 15) قد تلعب دوراً لكنها تحتاج إلى إشراف الطبيب الاختصاصي. إن كثرة الشعر سوف تعود عند إيقاف المعالجة مالم تنقص المريضة من وزنها. ويجب أن تكون المريضة مدركة أن التعرض المديد لبعض هذه الأدوية قد لايكون مرغوباً وأنه يجب إيقاف هذه الأدوية مع تقدم الحمل إضافة إلى ضرورة مراجعة المعالجة الموصوفة كل 6 شهور على الأقل.



الجدول 23: المعالجة المضادة للأندروجين.

آلية العمل	الدواء	الجرعة	المخاطر
مناهضات مستقبلة الأندروجين.	السيبروتيرون أسيتات.	2×50 أو 100 ملغ في الأيام 1-11 من الدورة التي تستمر 28 يوماً مع الإيثينيلين استراديول 30 مكروغرام في الأيام 1-21.	خلل الوظيفة الكبدية. استئنات feminisation الجنين الذكر. تنبيه مستقبلة البروجسترون. النزف الرحمي غير الوظيفي.
	السبيرونولاكتون.	100-200 ملغ يومياً.	اضطرابات الكهارل. مسرطن عند الفئران.
	الفلوتاميد.	غير موصى بها.	خلل الوظيفة الكبدية.
مثبطات 5- ألفا ريدوكتاز (تمنع تحويل التستوستيرون إلى دي هيدروتستوستيرون الفعال).	الفيناستيرايد Finasteride.	غير موصى بها.	فعالية غير مثبتة.
كبت إنتاج الستيروئيد المبيضي.	الأستروجين.	راجع المعالجة المشتركة مع السيبروتيرون أسيتات أعلاه أو مانعات الحمل التقليدية الحاوية على الأستروجين.	الانصمام الخثاري الوريدي. فرط ضغط الدم. كسب الوزن. خلل شحميات الدم. زيادة سرطانة الثدي وبطانة الرحم.
كبت إنتاج الأندروجين الكظري.	القشرانيات السكرية خارجية المنشأ لكبت ACTH.	مثلاً الهيدروكورتيزون 5 ملغ في الساعة 9 والديكساميتازون 0.5 ملغ في الساعة 22.	متلازمة كوشينغ.

معالجة الإعاضة بالهرمون الجنسي
SEX HORMONE REPLACEMENT THERAPY

A. عند الذكور:

تستطب إعاضة التستوستيرون عند البالغين المصابين بقصور الغدد التناسلية للوقاية من تخلخل العظام واستعادة قوة العضلات والشبق. كذلك يستخدم التستوستيرون أيضاً في بعض الأحيان عند المراهقين الذين لديهم تأخر بالبلوغ. يظهر (الجدول 24) طرق إعطاء التستوستيرون. إن استقلاب التستوستيرون عند المرور الأول في الكبد فعال جداً لذلك فإن الجاهزية الحيوية Bioavialability للمستحضرات الفموية ضعيفة. يمكن أن تعاير جرعات التستوستيرون الجهازي حسب الأعراض لأن مستويات التستوستيرون الجائل تتنوع بشكل كبير وبالتالي لا تعطي إلا دليلاً تقريبياً للجرعة. ومن الحكمة تجنب إعطاء التستوستيرون عند الرجال المصابين بسرطانة البروستاتة المعتمدة على الأندروجين ولذلك يجب قياس المستضد النوعي للبروستاتة (PSA) قبل وبعد عدة أسابيع من البدء بالمعالجة بالتستوستيرون عند الرجال فوق عمر 50 عاماً.

الجدول 24: خيارات معالجة إعاضة الأندروجين.

المستحضر	الجرعة	طريق الإعطاء	التواتر	ملاحظات
إسترات التستوستيرون المخزن **depot**.	250–500 ملغ.	حقناً عضلياً.	كل 2–4 أسابيع.	يميل للتناقص تدريجياً قبل أن يحين موعد الجرعة التالية.
الرقعات (اللصاقات) عبر الأدمة.	5–10 ملغ.	على الجلد.	يومياً.	تعطى مستويات جائلة ثابتة من التستوستيرون لكن تبلغ نسبة حدوث فرط التحسس الجلدي 10٪.
أنديكانوات التستوستيرون.	40–120 ملغ.	فموياً.	كل 12 ساعة.	مستويات دموية مختلفة مع خطر خلل الوظيفة الكبدية.
غرسة التستوستيرون.	600–800 ملغ.	تحت الجلد.	كل 3–6 شهور.	فعالة لكن تسبب تندباً في مكان الغرس.

B. عند الإناث:

تستطب إعاضة الأستروجين عند النساء المصابات بمرض نخامي أو بالفشل المبيضي الباكر للوقاية من تخلخل العظام (راجع جدول EBM). تكون المعالجة عند الإناث قبل سن الإياس هي المعالجة الدورية بالأستروجين في الأيام 1–21 مع البروجسترون في الأيام 14–21. وأكثر الطرق الملائمة لإعطاء هذه المعالجة هي إعطاؤها على شكل حبوب منع الحمل الفموية. إذا كانت التأثيرات الجانبية للأستروجين (احتباس السائل، كسب الوزن، فرط ضغط الدم، الخثار، القصة العائلية لسرطان الثدي) مقلقة فإن إعطاء جرعة فموية أخفض أو إعطاء معالجة الإعاضة الهرمونية HRT الدورية عبر الأدمة transdermal أمر مناسب.

EBM

الإياس ـ استخدام معالجة الإعاضة الهرمونية HRT:

أظهرت التجارب العشوائية المحكمة RCTs أن المعالجة التقليدية بالأستروجين (بالاشتراك مع البروجسترون عند النساء اللواتي لديهن رحم سليم) فعالة في الوقاية من فقد الكثافة المعدنية في العظم ومن الكسور الناجمة عن تخلخل العظام. كما أن HRT تقص أعراض الإياس، لكن أظهرت RCTs أيضاً أن HRT المشتركة تزيد خطر سرطان الثدي وسرطان بطانة الرحم والداء القلبي الإكليلي والسكتة والانصمام الخثاري الوريدي. إن المخاطر قليلة، فقد توقعت الدراسة التمهيدية حول صحة النساء أن الـ HRT المشتركة المستمرة لمدة 5 سنوات عند 10 آلاف امرأة غير منتقاة تتراوح أعمارهن بين 50–79 عاماً تؤدي إلى 8 حالات إضافية من سرطان الثدي و8 حالات إضافية من الصمة الرئوية و7 نوب إضافية من الداء القلبي الإكليلي و8 حالات إضافية من السكتة في حين تؤدي إلى الوقاية من 5 كسور في الورك و6 حالات من السرطان الكولوني المستقيمي.

EBM

الإياس – دور الرالوكسيفين:

أظهرت التجارب العشوائية المحكمة RCTs أن الرالوكسيفين وهو معدِّل انتقائي لمستقبلة الأستروجين يمنع فقد الكتلة العظمية ويقي من الكسور الناجمة عن تخلخل العظام وينقص خطر سرطان الثدي إيجابي مستقبلة الأستروجين. إن الرالوكسيفين لا يؤثر على خطر تطور سرطان بطانة الرحم. وهو ليس فعالاً من أجل أعراض الإياس كما أنه وبشكل مماثل لـ HRT المشتركة يزيد من خطر المرض الانصمامي الخثاري.

إن معالجة الإعاضة الهرمونية HRT عند الإناث بعد الإياس فعالة لأعراض الإياس والوقاية من كسور تخلخل العظام (راجع جدول EBM). وتقترح الملاحظات الأولية أن HRT تقي من المرض القلبي الوعائي لكن التجارب العشوائية المحكمة أظهرت أن HRT المشتركة تزيد خطر الحوادث الإكليلية والسكتة. كذلك تزيدHRT خطر سرطان الثدي وسرطان بطانة الرحم والانصمام الخثاري الوريدي Venous thromboembolism. وبشكل مختلف عن الجرعات العالية من الأستروجين المستخدمة لمنع الحمل فإن HRT على الأرجح ليس لها تأثير ضار Adverse effect على ضغط الدم.

إن قرار استخدام HRT يجب أن يتخذ عند كل مريضة على حدة وتتم موازنة عوامل الخطورة مع الفوائد المختلفة والاختلاطات خاصة القصة العائلية. ويجب تشجيع المريضات اللواتي حدث لديهن الإياس قبل سن 45 عاماً على تناول HRT.

يجب عدم إعطاء الأستروجين بشكل غير معاكس Unopposed (أي دون بروجسترون) عند النساء اللواتي لم يجرَ لهن استئصال الرحم بسبب وجود خطورة عالية في هذه الحالة لحدوث سرطانة بطانة الرحم. إن تحريض نزوف السحب لم يعد يعتبر أمراً ضرورياً رغم أن ذلك أفضل نظرياً وبالتالي يمكن إعطاء الأستروجين المشرك مع البروجسترون بشكل متواصل. إن كلاً من الأستروجين والبروجسترون يمكن أن يعطيا إما فموياً أو على شكل رقعات (لصاقات) جلدية Dermal Patches.

إضافة إلى المعالجة المشتركة التقليدية من الأستروجين والبروجسترون يتوافر أيضاً معدِّلات مستقبلة الأستروجين النوعية (SERMs) Selective estrogen receptor modulators. وهذه الأدوية تتفاعل مع الأماكن على مستقبلة الأستروجين التي تستخدم في التفاعلات مع عوامل الانتساخ النوعية للنسيج. وبالنتيجة فإن هذه الأدوية تكون ناهضات agonists للأستروجين في بعض الأماكن ومناهضات Antagonists له في أماكن أخرى. ومن الأمثلة على ذلك دواء التاموكسيفين Tamoxifen (مناهض في الثدي وناهض جزئي في العظم) ودواء الرالوكسيفين Raloxifene (مناهض في الثدي والرحم وناهض كامل في العظم). إن هذه الأدوية وبصورة مختلفة عن HRT تنقص ولا تعزز من خطر سرطان الثدي.

يستخدم الرالوكسيفين بشكل متزايد للوقاية والمعالجة في تخلخل العظام ومع ذلك فهو لا يؤدي إلى تحسين أعراض الإياس.

من الصعب تحديد مدة الاستمرار على معالجة الإعاضة الهرمونية HRT نظراً لأن الفوائد تتراجع بعد إيقاف المعالجة كما أن المخاطر تتناسب مع مدة هذه المعالجة. ويمكن كمرشد تقريبي القول أن المريضات اللواتي يتظاهرن بعوز الأستروجين قبل عمر 45 عاماً يجب أن تشجعن على تناول HRT حتى عمر 50 عاماً على الأقل كما يمكن الاستمرار بالمعالجة إذا رغبن بذلك حتى عمر 60 عاماً. أما المريضات اللواتي لديهن إياس سوي فيمكن أن يعطين المعالجة لمدة 10سنوات أو حتى عمر 60 عاماً، أيهما يأتي أولاً.

C. عند المرضى الذين يرغبون بالخصوبة:

إن إعاضة الستيروئيد الجنسي لا تحرض الإباضة أو الإنطاف. وإن المرضى الذين يرغبون بالخصوبة يعطون عادة موجهات الغدد التناسلية حقناً عدة مرات أسبوعياً (hCG من أجل تأثير LH و FSH المستخلص من البشر أو الخيل). إذا كان سبب قصور النخامية هو سبب وطائي فإن المعالجة النبضية بـ GnRH بواسطة مضخة تسريب محمولة هي وسيلة بديلة. ولاحظ أن مستقبلات GnRH النخامية تستجيب للتنبيه النبضي وأن الإعطاء المستمر لـ GnRH أو أحد مضاهئاته analogues سوف يكبت بدلاً من أن ينبه إفراز FSH/LH.

إن مدة المعالجة بموجهات الغدد التناسلية تعتمد على مدة وسبب قصور الغدد التناسلية. وتحتاج المعالجة عند كلا الجنسين إلى الإشراف من الطبيب الاختصاصي، خاصة عند الإناث اللواتي يتعرضن لخطر الإباضة المتعددة ومتلازمة فرط التنبيه Hyperstimulation syndrome التي تتميز بالرشح الشعري مع الصدمة الدورانية والانصبابات الجنبية والحبن.

قضايا عند المرضى المسنين :
طب التناسل.
• إن التغير الفيزيولوجي الرئيسي الحادث مع التقدم بالعمر هو الإياس عند النساء، ورغم أن مستويات التستوستيرون تهبط مع التقدم بالعمر فلا يوجد عند الذكر (إياس) نوعي.
• يبقى العديد من المسنين نشيطين جنسياً لذلك يجب الانتباه بشكل خاص إلى بعض المشاكل مثل عسرة الجماع (الناجمة عن جفاف المهبل بعد الإياس) أو خلل وظيفة النعوظ.
• إن تخلخل العظام بعد الإياس مشكلة صحية عامة كبيرة عند المسنين. وإن الاستخدام المناسب لـ HRT بعد الإياس وسيلة وقائية هامة.
• تشير الأدلة التمهيدية إلى أن المعالجة بالأستروجين تقي من خلل الوظيفة المعرفية عند النساء المسنات. وقد تؤكد تجارب أخرى أهمية HRT في الوقاية من الخرف.
• تزداد مخاطر المعالجة بالأستروجين مع الاستخدام المديد والتقدم بالعمر ولذلك يجب عدم وصف HRT عادة بعد عمر 60 عاماً.
• لا يوجد دليل على أن إعاضة التستوسيترون مفيدة عند الرجال الكهول الذين لديهم قصور خفيف في الغدد التناسلية وقد تحرض مثل هذه المعالجة فرط تنسج البروستاتة والسرطان.
• تصبح بعض الاضطرابات الشائعة في الوظيفة التناسلية أقل إزعاجاً بعد الإياس بما فيها كثرة الشعر في متلازمة المبيض متعدد الكيسات ومع ذلك فقد تعاني النساء المسنات جداً من كثرة الشعر مجهولة السبب والصلع اللذين قد يشيران إذا كانا شديدين جداً أو تطورا بشكل سريع إلى وجود زيادة مرضية هامة في إفراز الأندروجين ناجمة مثلاً عن ورم مبيضي.

الغدد المجاورة للدرقية (الدريقات)
THE PARATHYROID GLANDS

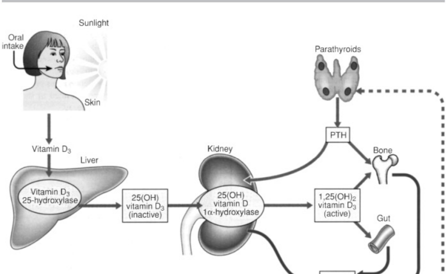
إن الهرمون الدريقي PTH هو المفتاح المنظم لاستقلاب الكالسيوم وهو الذي يتفاعل مع فيتامين D في الكلية والعظم. تمت مناقشة نتائج تبدلات الفيتامين D في المرض المعوي والكلوي في الفصلين 14 و17 على الترتيب. وتمت مناقشة أمراض العظام الاستقلابية الأخرى في الفصل 20. وسوف نتكلم هنا عن الاضطرابات الأولية في الدريقات. إن أشيع اضطراب هو فرط الدريقات Hyperparathyroidism الذي يؤدي إلى فرط كالسيوم الدم، ويمكن لتحرر الببتيدات الشبيهة بـ PTH أن يقلد فرط الدريقات كما هو الحال مثلاً في الخباثات.

التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا والاستقصاءات
FUNCTIONAL ANATOMY, PHYSIOLOGY AND INVESTIGATIONS

تتوضع الغدد الدريقية الأربعة خلف فصوص الدرقية. وهذه الغدد لا يتم تنظيم عملها من الغدة النخامية بل تستجيب مباشرة للتغيرات في تراكيز الكالسيوم المشرَّد Ionised. إن PTH عديد ببتيد وحيد السلسلة مكون من 84 حمضاً أمينياً ويتم تركيبه بواسطة الخلايا الرئيسية ويتحرر استجابة لانخفاض تركيز الكالسيوم المشرد في المصل. يتفاعل هذا الهرمون مع الفيتامين D ومستقلباته لتنظيم امتصاص الكالسيوم وإطراحه. ويظهر (الشكل 13) تأثيرات هرمون الدريقية.

وباختصار فإن PTH له تأثيرات مباشرة تحث على عودة امتصاص الكالسيوم من النبيبات الكلوية والعظم، كما أن له تأثيرات غير مباشرة متواسطة بزيادة تحويل 25-هيدروكسي الكولي كالسيفيرول (أي 25 هيدروكسي فيتامين D) إلى هرمون أكثر فعالية هو 1،25- داي هيدروكسي كولي كالسيفيرول 1,25 dihydroxycholecalciferol الذي يؤدي إلى زيادة امتصاص الكالسيوم من الطعام ويعزز تحريك الكالسيوم من العظم. يلعب PTH دوراً مركزياً في تنظيم استتباب Homeostasis الكالسيوم لأنه من النادر أن ينقص الفيتامين D والكالسيوم في القوت. والأكثر من ذلك أن 99٪ من إجمالي كالسيوم الجسم موجود في العظم لكن هذه التجميعة pool تكون في توازن ديناميكي مع السائل خارج الخلوي عن طريق عمليات ارتشاف العظم وترسيبه. إن التأثير الأولي لـ PTH على العظم هو تنبيه انحلال العظم Osteolysis وإعادة الكالسيوم من العظم إلى السائل خارج الخلوي. إن تعرض العظم لـ PTH بشكل مديد يترافق مع زيادة النشاط الناقض للعظم Osteoclastic وإعادة قولبة remodelling العظم الشديدة والإصلاح الباني للعظم Osteoblastic.

إن استقصاء استقلاب الكالسيوم بسيط عادة ومعظم المخابر تقيس الكالسيوم الإجمالي في المصل. إن حوالي 50٪ من الكالسيوم الجائل يكون مرتبطاً مع أيونات عضوية (مثل السيترات أو الفسفات) ومع البروتينات. وتحتاج قياسات الكالسيوم الإجمالي إلى التصحيح إذا كان ألبومين المصل منخفضاً وذلك عن طريق تعديل قيمة الكالسيوم بإضافة 1 ململ/ل لكل نقص في الألبومين يعادل 6 غ/ل. إن التشخيص التفريقي لاضطرابات استقلاب الكالسيوم يحتاج إلى قياس الفوسفات والفسفاتاز القلوية وأحياناً PTH (والذي يجب من أجله أخذ عينة الدم مبردة إلى المختبر وتثفيلها بسرعة).



الشكل 13: مخطط تمهيدي لاستتباب الكالسيوم يظهر التفاعلات بين الهرمون الدريقي (PTH) وفيتامين D. إن 50٪ من الكالسيوم في المصل يكون على شكل كالسيوم مشرد (Ca^{++}) و10٪ على شكل كالسيوم غير مشرد أو مرتبط مع أيونات عضوية مثل السيترات أو الفسفات و40٪ على شكل كالسيوم مرتبط مع البروتين وبشكل رئيسي الألبومين. إن تركيز الكالسيوم المشرد هو الذي ينظم إنتاج PTH.

إن الكالسيتونين وهو هرمون يفرز من الخلايا C المجاورة للجريب في الغدة الدرقية يقوم في بعض الأنواع بتنظيم استقلاب الكالسيوم أيضاً، لكن عند الإنسان ورغم أن الكالسيتونين مشعر ورمي مفيد في السرطانة اللبية في الدرقية ورغم إمكانية إعطائه علاجياً في داء باجيت في العظم فإن تحرره من الدرقية ليس له علاقة سريرية مع استتباب الكالسيوم.

إن اضطرابات الغدد الدريقية ملخصة في (الجدول 25).

الجدول 25: تصنيف أمراض الغدد الدريقية.

	الأولي	الثانوي
زيادة الهرمون.	فرط الدريقات الأولي (الورم الغدي، فرط التنسج وأحياناً السرطانة). فرط الدريقات الثالثي.	فرط الدريقات الثانوي.
عوز الهرمون.	تال للجراحة. مناعي ذاتي.	
فرط التحسس للهرمون.	-	
المقاومة للهرمون.	قصور الدريقات الكاذب.	
الأورام غير الوظيفية.	سرطانة الدريقية.	

التظاهرات الرئيسية لأمراض الغدد الدريقية
MAJOR MANIFESTATIONS OF THE PARATHYROID GLANDS

I. فرط كالسيوم الدم HYPERCALCAEMIA:

يعتبر فرط كالسيوم الدم واحداً من أشيع الشذوذات الكيميائية الحيوية. (راجع الفصل 9 من أجل شذوذات الكهارل الأخرى). أكثر ما يكشف فرط كالسيوم الدم أثناء فحص كيميائي حيوي روتيني عند المرضى اللاعرضيين لكن قد يوجد مترافقاً مع أعراض مزمنة كما سيوصف لاحقاً وأحياناً يتظاهر المرضى بحالة إسعافية حادة تتميز بفرط كالسيوم الدم الشديد والتجفاف.

إن أسباب فرط كالسيوم الدم مبينة في (الجدول 26). ويعتبر فرط الدريقات الأولي وفرط كالسيوم الدم الخبيث أشيع الأسباب.

A. التقييم السريري:

تشمل أعراض وعلامات فرط كالسيوم الدم البوال Polyuria والعطاش Polydipsia والمغص الكلوي والنوام ونقص الشهية والغثيان وعسر الهضم والتقرح الهضمي والإمساك والاكتئاب والنعاس وضعف الإدراك. وقد يكون لدى المرضى المصابين بفرط كالسيوم الدم الخبيث أعراض ذات بداية سريعة كما يمكن أن يكون لديهم مظاهر سريرية تساعد على تحديد مكان الورم.

قد يكون لدى المرضى المصابين بفرط الدريقات الأولي قصة مزمنة غير نوعية ويمكن تذكر الأعراض بالقول المأثور (bones, stones, and abdominal groans) ومع ذلك فإن حوالي 50٪ من المرضى المصابين بفرط الدريقات الأولي يكونون لا عرضيين. وعند الآخرين قد تبقى الأعراض غير مكتشفة حتى يراجع المرضى بحصيات كلوية (إن 5٪ من الذين لديهم حصيات لأول مرة و15٪ من الذين لديهم حصيات متكررة يكونون مصابين بفرط الدريقات الأولي) مع أو دون اضطراب الوظيفة الكلوية أو تجفاف حاد مع فرط كالسيوم الدم الشديد، ومن الشائع حدوث فرط ضغط الدم في فرط الدريقات. إن أورام الدريقات لا تجس أبداً تقريباً.

الجدول 26: أسباب فرط كالسيوم الدم.

مع مستويات سوية أو مرتفعة (أي غير ملائمة) من PTH:
- فرط الدريقات الأولي أو الثالثي.
- فرط الدريقات المحرض بالليثيوم.
- فرط كالسيوم الدم مع نقص كالسيوم البول العائلي.

مع مستويات منخفضة (أي مكبوتة) من PTH:
- الخباثة (مثل سرطانة الرئة والثدي والكلية والمبيض والكولون والدرقية).
- الورم النقوي المتعدد.
- ارتفاع 25،1 داي هيدروكسي فيتامين D3 (مثلاً التسمم أو الساركوئيد).
- التسمم الدرقي.
- داء باجيت مع عدم التحريك.
- متلازمة الحليب-القلوي.
- المدرات الثيازيدية.
- داء أديسون.

إن وجود قصة عائلية لحصيات السبيل البولي و/أو الجراحة على العنق يزيد احتمال الأورام الغدية الصماوية المتعددة. يعتبر فرط كالسيوم الدم مع نقص كالسيوم البول العائلي نادر الحدوث لكنه مصيدة هامة للطبيب الغافل وهذا الاضطراب الجسمي السائد يترافق مع خلل في مستقبلة الكالسيوم في الغدد الدريقية لكنه يكون دوماً تقريباً لا عرضياً وغير مختلط. وقد تستأصل الغدد الدريقية أحياناً عند هؤلاء المرضى دون ضرورة.

B. الاستقصاءات:

إن انخفاض فسفات البلازما مع ارتفاع الفسفاتاز القلوية يدعم تشخيص فرط الدريقات الأولي أو الخباثة. أما ارتفاع فسفات البلازما مع ارتفاع الفسفاتاز القلوية مع اعتلال الكلية فيقترح تشخيص فرط الدريقات الثالثي. قد يسبب فرط كالسيوم الدم الكلاس الكلوي Nephrocalcinosis والاعتلال الأنبوبي الكلوي مما يؤدي إلى فرط حمض يوريك الدم وفرط كلوريد الدم.

إن أكثر استقصاء مميز هو قياس PTH باستخدام المقايسة المترية الشعاعية المناعية immunoradiometric assay. إن المقايسات القديمة لم تكن قادرة على التمييز بين الـ PTH والببتيد المتعلق بالـ PTH. إذا كان PTH سوياً أو مرتفعاً وكان كالسيوم البول مرتفعاً فإن تشخيص فرط الدريقات مؤكد. أما إذا كان PTH منخفضاً دون وجود سبب آخر واضح فإن تشخيص الخباثة مع أو دون وجود انتقالات عظمية هو تشخيص محتمل. يمكن قياس الببتيد المتعلق بالـPTH لكن هذا الأمر ليس ضرورياً عادة. يجب إجراء تحري للخباثة عند المريض إلا إذا كان المصدر واضحاً ويتم ذلك بإجراء صورة الصدر الشعاعية وتفريسة العظم بالنظير المشع والتقصي عن الورم النقوي (ESR، الرحلان الكهربي لبروتينات المصل، الغلوبولينات المناعية وبروتين بنس جونس البولي) والأنزيم المحول للأنجيوتنسين في المصل (يرتفع في الساركوئيد) وإجراءات تصويرية أخرى حسب الحاجة.

الجدول 27: معالجة فرط كالسيوم الدم الخبيث.

الإمهاء Rehydration بالمحلول الملحي النظامي.
- لإعاضة نقص السوائل الذي قد يصل إلى 4–6 ل.
- قد يكون لابد من المراقبة بواسطة الضغط الوريدي المركزي عند المرضى المسنين أو في حال اعتلال الكلية.

البيسفوسفونات Bisphoshonates مثل الباميدرونات 90 ملغ وريدياً خلال 4 ساعات.
- يسبب انخفاضاً في الكالسيوم يكون أعظمياً خلال 2–3 أيام ويستمر لعدة أسابيع.
- لابد من المتابعة بالبيسفوسفونات الفموية إلا إذا تم إزالة السبب.

المعالجة السريعة الإضافية قد تكون ضرورية عند الأشخاص المرضى بشدة:
- الإدرار القسري باستخدام المحلول الملحي والفوروسمايد.
- القشرانيات السكرية مثل البردنيزولون 40 ملغ يومياً.
- الكالسيتونين.
- الديال الدموي.

معالجة السبب.

C. التدبير:

تم وصف تدبير فرط كالسيوم الدم الخبيث وفرط الدريقات الأولي في (الجدول 27) وفي الصفحة 170 على الترتيب.

II. نقص كالسيوم الدم HYPOCALCAEMIA:

A. السببيات:

إن نقص كالسيوم الدم أقل شيوعا بكثير من فرط كالسيوم الدم. وقد تم إظهار التشخيص التفريقي لنقص كالسيوم الدم في (الجدول 28) ورغم أن كل المخابر تقريباً تعطي بشكل روتيني تراكيز كالسيوم المصل الإجمالي فإن تركيز الكالسيوم المشرد Ionised هو المهم من الناحية البيولوجية. إن أشيع سبب لنقص كالسيوم الدم هو نقص ألبومين المصل مع تركيز سوي للكالسيوم المشرد. تم شرح كيفية تصحيح تركيز كالسيوم المصل الإجمالي نسبة لألبومين المصل سابقاً. وعلى العكس فإن الكالسيوم المشرد قد يكون منخفضاً رغم أن كالسيوم المصل الإجمالي سوي وذلك إذا كان المصل قلائياً alkalotic – على سبيل المثال نتيجة لفرط التهوية.

الجدول 28: التشخيص التفريقي لنقص كالسيوم الدم.

	تركيز الكالسيوم الإجمالى في المصل	تركيز الكالسيوم المشرد في المصل	تركيز الفسفات في المصل	تركيز PTH في المصل	ملاحظات
نقص ألبومين الدم.	↓	→	→	→	عدِّل الكالسيوم بزيادة 1 ملمول/ل لكل نقص في الألبومين يعادل 6 غ/دل.
القلاء: - التنفسى مثل فرط التهوية. - الاستقلابى مثل متلازمة كون.	→	↓	→	→ أو ↑	—
عوز فيتامين D.	↓	↓	↓	↑	—
الفشل الكلوي المزمن.	↓	↓	↑	↑	ناجم عن نقص إضافة الهيدروكسيل لفيتامين D. ↑ كرياتينين المصل.
قصور الدريقات: - بعد الجراحة. - مجهولة السبب. - الطفلى.	↓	↓	↑	↓	راجع النص.
قصور الدريقات الكاذب.	↓	↓	↑	↑	نمط ظاهرى مميز.
التهاب البنكرياس الحاد.	↓	↓	↓ أو →	↑	يكون واضحاً سريرياً عادة. ↑ أميلاز المصل.

إن أشيع سبب لقصور الدريقات هو أذية الغدد الدريقية (أو أذيةترويتها الدموية) أثناء الجراحة الدرقية، رغم أن هذا الاختلاط لا يكون دائماً إلا في 1٪ من حالات استئصال الدرقية فقط، بينما يتطور نقص كالسيوم الدم العابر عند 10٪ من المرضى بعد 12–36 ساعة من استئصال الدرقية تحت التام في داء غريفز.

قد يتطور قصور الدريقات مجهول السبب في أي عمر وهو يترافق أحياناً مع المرض المناعي الذاتي في الكظر أو الدرقية أو المبيض خاصة عند الشباب (راجع الجدول 2).

إن قصور الدريقات الكاذب Pseudohypoparathyroidism متلازمة جسمية سائدة عادة يحدث فيها مقاومة نسيجية لتأثيرات PTH. وتكون مستقبلة PTH سوية لكن يوجد عيب في آلية ما بعد المستقبلة.

B. المظاهر السريرية:

يحدث التكزز tetany في كل المتلازمات التي يكون فيها انخفاض في مستوى الكالسيوم المشرد وتكون المظاهر الأخرى نوعية حسب الأسباب المختلفة.

1. التكزز tetany:

تسبب تراكيز الكالسيوم المشرد المنخفضة زيادة في استثارية excitability الأعصاب المحيطية. وبغياب القلاء فإن التكزز لا يحدث عادة عند البالغين إلا إذا كان مستوى الكالسيوم الإجمالي دون 2 ملمول/ل.

إن الأطفال أكثر تحسساً من البالغين. يجب أيضاً التفكير في نفاد Depletion المغنزيوم كسبب محتمل مشارك خاصة في سوء الامتصاص والمعالجة المدِّرة للبول أو زيادة تناول الكحول.

يحدث عند الأطفال الثلاثي المميز المكون من التشنج الرسغي القدمي والصرير والاختلاجات، رغم أن واحداً أو أكثر من هذه الموجودات قد يوجد بشكل مستقل عن الآخرين. تتخذ اليدان في التشنج الرسغي وضعية مميزة حيث تكون المفاصل السنعية السلامية معطوفة وتكون المفاصل بين السلاميات في الأصابع والإبهام مبسوطة ويكون الإبهام بوضعية المقابلة Opposition (يد المولد Maind accoucheur).

أما التشنج القدمي Pedal spasm فهو أقل حدوثاً بكثير، وينجم الصرير عن تشنج المزمار glottis. يشتكي البالغون من نخز tingling في اليدين والقدمين وحول الفم. وبشكل أقل غالباً قد يحدث التشنج الرسغي القدمي المؤلم أما الصرير والاختلاجات فأمر نادر.

قد يكون التكزز الكامن موجوداً عندما لا توجد علامات التكزز الواضح، وأفضل ما يكشف ذلك بتحري علامة تروسو Trousseau s sign، حيث يتم نفخ كم جهاز الضغط حول العضد إلى درجة أعلى من الضغط الدموي الانقباضي فيؤدي ذلك لحدوث تشنج رسغي خلال 3 دقائق. وهناك علامة أخرى لنقص كالسيوم الدم أقل نوعية تم وصفها من قبل شفوستك Chvostek ويتم في هذه العلامة النقر فوق فروع العصب الوجهي حالما تخرج من الغدة النكفية وهذا يؤدي إلى نفضان Twitching في العضلات الوجهية.

2. المظاهر الأخرى:

قد يسبب نقص كالسيوم الدم المديد في قصور الدريقات حدوث الصرع الكبير والذهان Psychosis والساد وتكلس العقد القاعدية ووذمة الحليمة إضافة لذلك هناك ترافق مع داء المبيضات الجلدي المخاطي. أما قصور الدريقات الكاذب فلا يترافق مع داء المبيضات الجلدي المخاطي لكن قد يكون لدى المرضى تخلف عقلي إضافة إلى وجود شذوذات هيكلية مميزة مثل قصر القامة وقصر الأسناع والأمشاط الرابعة والخامسة. إن مصطلح قصور الدريقات الكاذب الكاذب يستخدم عند المرضى الذين يبدون الشذوذات الهيكلية السابقة لكن يكون تركيز الكالسيوم المصلي والاختبارات الكيميائية الحيوية الأخرى ضمن الحدود السوية.

C. التدبير:

للسيطرة على التكزز يمكن معاكسة القلاء بشكل سريع إذا تم زيادة PCo_2 الشرياني وذلك عن طريق إعادة التنفس بالهواء المزفور في كيس من الورق أو إعطاء CO_2 بتركيز 5٪ مع الأكسجين. إن حقن 20 مل من محلول غلوكونات الكالسيوم 10٪ بشكل بطيء وريدياً سوف يرفع تركيز الكالسيوم المصلي مباشرة. ويمكن أيضاً إعطاء 10 مل حقناً عضلياً للحصول على تأثير مديد أطول. وفي الحالات الشديدة من التكزز القلائي يؤدي حقن غلوكونات الكالسيوم وريدياً إلى التخلص من التشنج غالباً في الوقت الذي يتم فيه تطبيق المعالجة النوعية للقلاء والتي تختلف من سبب لآخر (راجع الفصل 9). إذا لم يتحسن التشنج بإعطاء الكالسيوم فقد يكون من الضروري إعطاء المغنزيوم.

إن المستحضرات التجارية من PTH غير مرضية من أجل السيطرة طويلة الأمد على نقص كالسيوم الدم لأنها يجب أن تعطى بحقن متكررة إضافة لكونها تصبح غير فعالة سريعاً بسبب تشكل الأضداد. وتكون المعالجة البديلة لقصور الدريقية الدائم وقصور الدريقية الكاذب هي إعطاء 1-ألفا هيدروكسي كولي كالسيفيرول -1α hydroxycholecalciferol (alfacalcidol) الذي يضاف له جذر الهيدروكسيل في الكبد ليتحول إلى 1-25 داي هيدروكسي كولي كالسيفيرول (Calcitriol).

فرط الدريقات HYPERPARATHYROIDISM

من المعتاد التمييز بين ثلاث مجموعات من فرط الدريقات كما هو مبين في (الجدول 29). يحدث في فرط الدريقات الأولي إفراز مستقل لـ PTH، ويكون ذلك عادة من ورم غدي في غدة دريقية واحدة ويتراوح قطر هذا الورم من عدة ملمترات إلى عدة سنتيمترات. أما فرط الدريقات الثانوي فيحدث عندما يزداد إفراز PTH للمعاوضة عن نقص كالسيوم الدم المديد وهو يترافق مع فرط تنسج كل النسيج الدريقي. وتكون وظيفته استعادة مستويات كالسيوم المصل على حساب مخازن الكالسيوم في العظم. وفي نسبة صغيرة جداً من حالات فرط الدريقات الثانوي قد يؤدي التنبيه المستمر للغدد الدريقية إلى تشكل ورم غدي وإفراز PTH بشكل مستقل ويعرف هذا بفرط الدريقات الثالثي tertiary.

الجدول 29: فرط الدريقات.

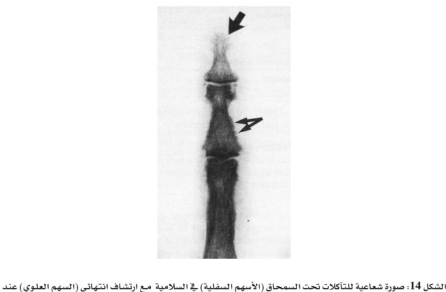
النمط	كالسيوم المصل	PTH
الأولي: - الورم الغدي الوحيد (90٪). - الأورام الغدية المتعددة (4٪). - فرط التنسج العقيدي (5٪). - السرطانة (1٪).	مرتفع.	غير مكبوت.
الثانوي: - الفشل الكلوي المزمن. - سوء الامتصاص. - تلين العظام والرخد.	منخفض.	مرتفع.
الثالثي.	مرتفع.	غير مكبوت.

إن فرط الدريقات الأولي هو أشيع سبب لاضطرابات الدريقات ويبلغ انتشاره 1 في كل 800. وهو أشيع بمرتين إلى ثلاث مرات عند النساء من الرجال ويكون 90٪ من المرضى فوق عمر 50 عاماً. كما يحدث فرط الدريقات الأولي في كل المتلازمات الورمية الغدية الصماوية المتعددة العائلية. حيث يكون فرط التنسج وليس الورم الغدي هو الأكثر احتمالاً. تم وصف المظاهر السريرية لفرط الدريقات الأولي تحت عنوان فرط كالسيوم الدم.

A. التغيرات الهيكلية والشعاعية في فرط الدريقات الأولي:

إن هذه التظاهرات نادرة مع إجراء استئصال الدريقية الجراحي الباكر (انظر لاحقاً). ينجم التهاب العظم المليف Osteitis fibrosa عن زيادة ارتشاف العظم بواسطة ناقضات العظم Osteoclasts والإعاضة عنه بنسيج ليفي في الفجوات lacunae، ويمكن أن يتظاهر ذلك بألم في العظم مع الإيلام والكسور والتشوه. ينجم كُلاس الغضاريف Chondrocalcinosis عن ترسب بلورات بيروفوسفات الكالسيوم ضمن الغضروف المفصلي ويحدث ذلك وصفياً في الهلالات menisci في الركبتين وقد يؤدي إلى التهاب مفاصل تنكسي ثانوي أو يؤهب لهجمات النقرس الكاذب Pseudogout الحاد.

هناك تبدلات وصفية على صور الأشعة البسيطة. حيث قد تحدث إزالة التمعدن demineralisation في المراحل الباكرة مع تآكلات تحت السمحاق وارتشاف نهائي في السلاميات (انظر الشكل 14). قد يشاهد منظر (الملحة Pepper-pot) على الصور الشعاعية الجانبية للجمجمة. وفي حالة الكلاس الكلوي قد تشاهد عتامات مبعثرة في الحفاف outline الكلوي. قد يحدث تكلس النسيج الرخو في جدران الشرايين وفي النسيج الرخو لليدين وفي القرنية. إن التبدلات المشاهدة على صور الأشعة البسيطة هي مظهر لفرط الدريقات طويل الأمد وهذه الاستقصاءات غير مطلوبة سواء لإثبات التشخيص أو كمعيار للجراحة.



الشكل 14: صورة شعاعية للتآكلات تحت السمحاق (الأسهم السفلية) في السلامية مع ارتشاف انتهائي (السهم العلوي) عند مريض مصاب بفرط الدريقات الأولي.

B. تحديد مكان الأورام الدريقية:

إذا تم إثبات فرط الدريقات الأولي كيميائياً حيوياً فإن التصوير من أجل تحديد مكان الورم الغدي أو لتفريق الأورام الغدية عن فرط التنسج أمر غير ضروري. يمكن للجراح الخبير أن يحدد مكان الورم الغدي في أكثر من 90٪ من المرضى دون أي صعوبة. إذا كان الاستكشاف الجراحي فاشلاً فيمكن لتخطيط الصدى Ultrasonography وقثطرة الوريد العنقي الانتقائية مع قياسات الـ PTH والتصوير الطبقي المحوسب CT والتصوير الطرحي أن تكون مفيدة. ويتم في هذه التقنية الأخيرة تصوير العنق أثناء الحقن المتتابع لنظيرين مشعين قصيري الأمد هما الثاليوم[201] (يتم التقاطه من قبل الغدة الدرقية ومن الغدد الدريقية) ويليه التكنشيوم[99m] (يتم التقاطه من الغدة الدرقية فقط). ويؤدي الطرح الرقمي للصورتين بواسطة الحاسوب إلى ترك صورة لغدة دريقية وحيدة في حال وجود ورم غدي.

C. معالجة فرط الدريقات الأولي:

تتم معالجة فرط كالسيوم الدم الشديد في فرط الدريقات كما هو الحال في معالجة فرط كالسيوم الدم الخبيث (راجع الجدول 27). لاحظ أن فرط كالسيوم الدم عند المرضى المصابين بفرط الدريقات الأولي يستجيب للقشرانيات السكرية والبيسفوسفونات بشكل أقل مقارنة مع استجابة الخباثة. قد تكون جراحة العنق المستعجلة

ضرورية أحياناً لكن يجب بذل محاولات حثيثة لإعاضة عوز السوائل وتخفيض تركيز الكالسيوم المصلي قبل إجراء التخدير.

لا يحتاج معظم المرضى لمعالجة مستعجلة. وإن المعالجة طويلة الأمد الوحيدة هي الجراحة باستئصال الورم الغدي الدريقي الوحيد أو بإزالة قسم كبير debulking من الغدد مفرطة التنسج. قد تستأصل الغدد الدريقية الأربعة كلها في حالة فرط التنسج ويتم زرع بعض من النسيج المستأصل في الساعد وإذا عاد فرط كالسيوم الدم فيمكن استئصال جزء من النسيج المزروع تحت التخدير الموضعي. إن نقص كالسيوم الدم التالي للجراحة ليس بالأمر النادر خلال الأسبوعين الأولين ريثما يشفى النسيج الدريقي الباقي المكبوت.

إن اختيار المرضى المصابين بفرط الدريقات الأولي الذين يحتاجون للجراحة ليس أمراً بسيطاً دوماً- كما هو مفصل في (الجدول EBM) تستطب الجراحة للمرضى الذين لديهم أعراض قطعية أو اختلاطات موثقة مثل التقرح الهضمي أو الحصيات الكلوية أو الاعتلال الكلوي أو قلة العظم Osteopenia. ومع ذلك فإن عدداً كبيراً من المرضى يشكون من أعراض مبهمة فقط أو يكونون لا عرضيين. تجرى الجراحة عند المرضى الشباب بشكل أكثر تواتراً أما المرضى الأكبر الذين لديهم مضادات استطباب للجراحة فيمكن مراجعة حالتهم كل 6-12 شهراً حيث يتم تقييم الأعراض والوظيفة الكلوية وكالسيوم المصل والكثافة المعدنية العظمية ويجب أن يتم تشجيعهم على المحافظة على مدخول عال من السوائل الفموية لتجنب الحصيات الكلوية.

EBM

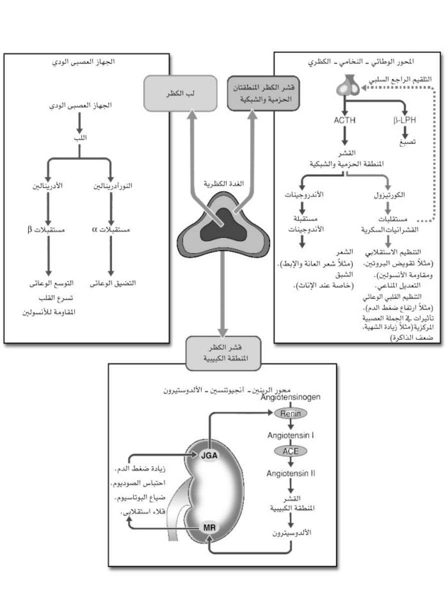
فرط الدريقات الأولي ـ دور استئصال الدريقية عند المرضى اللاعرضيين:

عند المرضى اللاعرضيين يترقى فرط الدريقات الأولي عند أقل من 25٪ من الحالات خلال فترة 10 سنوات. ولهذا السبب فإن جراحة الدريقية يحتفظ بها للمرضى العرضيين أو الأصغر من 50 عاماً أو الذين لديهم كالسيوم مصلي أعلى من المجال السوي بمقدار يتجاوز 0.4 ملمول أو لديهم تصفية كرياتينين أقل من 70٪ من المتوقع أو لديهم كثافة معدنية عظمية أقل بانحرافين معياريين من الوسطي المناسب للعمر.

قضايا عند المسنين:

الغدد الدريقية.

- يصبح فرط الدريقات الأولي أكثر شيوعاً مع تقدم العمر. ويمكن مراقبة معظم المرضى الكهول وتجنب المداخلة الجراحية.
- يسبب فرط كالسيوم الدم التخليط Confusion عند المرضى المسنين. ويمكن لحالات التخليط أن تتحسن بعد استئصال الدريقية عند المريض اللاعرضي (عدا التخليط) المصاب بفرط الدريقات الأولي.
- إن عوز فيتامين D سبب شائع لنقص كالسيوم الدم عند المرضى المسنين بسبب القوت السيئ ونقص التعرض للشمس.
- يجب عند المرضى المصابين بكسور ناجمة عن تخلخل العظام نفي وجود مرض استقلابي في العظم بما فيه تلين العظام وفرط الدريقات بإجراء التحري الكيميائي الحيوي.



الشكل 15: بنية ووظيفة الغدتين الكظرتين. (ACE= الأنزيم المحول للأنجيوتنسين، jGA= الجهاز المجاور للكبيبية، MR= مستقبلة القشرانيات المعدنية، β-LPH= الهرمون المنمي للشحم-بيتا وهو جزء من ببتيد Pro-opiomelanocortin الذي يعتبر طليعة الـ ACTH وله فعالية الهرمون المنبه للخلايا الميلانينية).

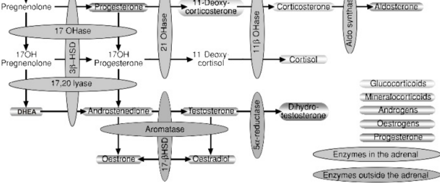
الغدتان الكظريتان
THE ADRENAL GLANDS

تعمل الغدتان الكظريتان كمجموعة غدد صماوية منفصلة موجودة في بنية تشريحية واحدة. ويعتبر اللب الكظري امتداداً للجهاز العصبي الودي وهو يفرز الكاتيكولامينات. يتكون معظم قشر الكظر من خلايا تفرز الكورتيزول والأندروجينات الكظرية وهو يشكل جزءاً من المحور الوطائي النخامي الكظري. وتفرز الطبقة الكبيبية glomerulosa – وهي القسم الصغير الخارجي من القشر الألدوستيرون تحت سيطرة جهاز الرينين أنجيوتنسين. إن هذه الوظائف هامة للتحكم المتكامل في الاستجابات القلبية الوعائية والاستقلابية والمناعية تجاه الكرب.

إن التبدلات الخفيفة في الوظيفة الكظرية قد تكون هامة في الأمراض الشائعة وتشمل فرط ضغط الدم والسمنة والنمط 2 من الداء لسكري. ومع ذلك فإن المتلازمات الكلاسيكية الناجمة عن عوز أو زيادة إفراز الهرمونات الكظرية نادرة نسبياً.

التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا والاستقصاءات
FUNCTIONAL ANATOMY, PHYSIOLOGY AND INVESTIGATIONS

يظهر (الشكل 15) تشريح ووظيفة الغدة الكظرية. يقسم القشر من الناحية النسيجية إلى ثلاث مناطق لكن هذه المناطق تعمل كوحدتين فقط (المنطقة الكبيبية والمنطقتان الحزمية والشبكية) تعملان على إنتاج الستيروئيدات القشرية استجابة للتنبيه الخلطي humoral. يظهر (الشكل 16) مسالك التصنيع البيولوجي للستيروئيدات القشرية. تم وصف استقصاء الوظيفة الكظرية لاحقاً تحت عناوين الأمراض النوعية وتم تصنيف الباثولوجيات في (الجدول 30).



الشكل 16: المسالك الرئيسية لتركيب الهرمونات الستيروئيدية. (DHEA= دي هيدرو إيبي أندروستيرون، Ohase= هيدروكسيلاز، HSD= هيدروكسي ستيرويد دي هيدروجيناز).

الجدول 30: تصنيف أمراض الغدتين الكظريتين.		
	البدئية	الثانوية
زيادة الهرمونات:	- متلازمة كوشينغ غير المعتمدة على الـACTH (انظر الجدول 33). -فرط الألدوستيرونية البدئي (انظر الجدول 33). - ورم القواتم.	- متلازمة كوشينغ المعتمدة على الـACTH. - فرط الألدوستيرونية الثانوي.
نقص الهرمونات:	- داء أديسون (انظر الجدول 35). - فرط التنسج الكظري الخلقي.	- قصور النخامية.
فرط التحسس للهرمونات:	- عوز 11 بيتا-هيدروكسي ستيرويد دي هيدروجيناز. - متلازمة ليدل.	
مقاومة الهرمونات:	- نقص الألدوستيرونية الكاذب. - متلازمة مقاومة القشرانيات السكرية.	
الأورام غير الوظيفية:	- السرطانة (عادة وظيفية). - الأورام النقيلية.	

A. القشرانيات السكرية:

يعتبر الكورتيزول هو القشراني السكري الرئيسي عند الإنسان. يكون الكورتيزول في أعلى مستوياته صباحاً عند الاستيقاظ ويصل إلى أخفض مستوياته في منتصف الليل. يرتفع الكورتيزول بشكل دراماتيكي أثناء الكرب بما فيه أي مرض وهذا الارتفاع يحمي الوظائف الاستقلابية الرئيسية على حساب الوظائف الأخرى (مثلاً يحافظ على تزويد الدماغ بالغلوكوز أثناء المخمصة) ويشكل مكبحاً brake هاماً للاستجابات الالتهابية المؤذية المحتملة تجاه الخمج والأذية. لذلك تكون الأهمية السريرية لعوز الكورتيزول أكثر وضوحاً في أوقات الكروب.

إن أكثر من 95٪ من الكورتيزول في الدوران يكون مرتبطاً مع البروتين خاصة الغلوبولين الرابط للكورتيزول. ويكون الجزء الحر هو الفعال بيولوجياً عن طريق مستقبلات القشرانيات السكرية التي تنظم انتساخ العديد من الجينات في العديد من الخلايا. كما يمكن للكورتيزول أيضاً أن يفعّل مستقبلات القشرانيات المعدنية لكنه لا يقوم بذلك عادة في الحالة السوية لأن معظم الخلايا الحاوية على مستقبلات القشرانيات المعدنية تعبّر express عن أنزيم هو 11 بيتا- هيدروكسي ستيرويد دي هيدروجيناز النمط 2 (11β-HSD) الذي يحول الكورتيزول إلى

مستقبله غير الفعال وهو الكورتيزون. إن فقد مستقبلات القشرانيات المعدنية لهذه الحماية عن طريق تثبيط 11β-HSD (مثلاً بواسطة شراب العرقسوس Liquorice) يؤدي إلى عمل الكورتيزول بطريقة تشبه الألدوستيرون كستيرويد فعال حابس للصوديوم.

B. القشرانيات المعدنية:

إن الألدوستيرون aldosterone هو أهم هرمون حابس للصوديوم في الجسم وهو يعمل عن طريق مستقبلات القشرانيات المعدنية. يتم احتباس الصوديوم على حساب زيادة طرح البوتاسيوم. وتؤدي زيادة البوتاسيوم في لمعة النفرون البعيد أيضاً إلى زيادة التبادل مع البروتونات وحدوث القلاء الاستقلابي. إن المنبه الرئيسي لإفراز الألدوستيرون هو الأنجيوتنسين II وهو ببتيد يتم إنتاجه عن طريق تفعيل جهاز الرينين أنجيوتنسين (انظر الشكل 15).

يفرز الرينين Renin من الجهاز المجاور للكبيبة juxtaglomerular apparatus في الكلية ويتم تنبيه إفرازه بواسطة انخفاض ضغط الإرواء في الشرين الوارد afferent arteriole أو بالرشاحة منخفضة الصوديوم التي تؤدي إلى تراكيز منخفضة من الصوديوم عند البقعة الكثيفة macula densa أو بزيادة النشاط العصبي الودي. وبالنتيجة يزداد الرينين في نقص حجم الدم وتضيق الشريان الكلوي وإن مستويات الرينين أثناء الوقوف تعادل ضعف المستويات أثناء الاستلقاء.

C. الكاتيكولامنيات:

إن نسبة صغيرة من النورأدرينالين في الدوران مشتقة من اللب الكظري عند الإنسان، ويتحرر الجزء الأكبر من النهايات العصبية الأخرى. ومع ذلك فإن إنزيم الميثيل ترانسفيراز المسؤول عن تحويل النورأدرينالين إلى أدرينالين يتم تحريضه بواسطة القشرانيات السكرية. إن الجريان الدموي في الكظر جابذ (مندفع نحو المركز) Centripetal لذلك فإن اللب يتعرض لتراكيز عالية من الكورتيزول ويكون هو المصدر الرئيسي للأدرينالين في الدوران. ومع ذلك فإن غياب اللب الكظري الوظيفي كما هو الحال مثلاً بعد استئصال الكظر ثنائي الجانب لا يبدو أنه يؤدي إلى أي نتائج سريرية ناجمة عن عوز الكاتيكولامينات الجائلة.

D. الأندروجينات الكظرية Adrenal androgens:

تفرز الأندروجينات الكظرية استجابة للـ ACTH وتعتبر أكثر الستيروئيدات توافراً في المحتوى الدموي. وهذه الأندروجينات هامة على الأرجح في عملية البدء بالبلوغ (البدء الكظري adrenarche). كما أن الكظرين أيضاً مصدر رئيسي للأندروجينات عند الإناث البالغات التي قد تكون هامة في الشبق (الرغبة الجنسية) عند الأنثى.

التظاهرات الرئيسية للمرض الكظري
MAJOR MANIFESTATIONS OFADRENAL DISEASE

إن الأمراض الكظرية نادرة لكن يجب غالباً التفكير بها لأنها تصادف في سياق الشكاوي الشائعة (راجع الصفحة 100). تم وصف المتلازمات الكلاسيكية للمرض الكظري لاحقاً. تشخص اضطرابات الغدة الكظرية في الطفولة أيضاً (فرط التنسج الكظري الخلقي) أو عند المرضى الذين يتظاهرون بفرط ضغط الدم (راجع الفصل 12، فرط الألدوسترونية الأولي وورم القواتم) أو عند النساء المصابات بكثرة الشعر (راجع الصفحة 151، فرط التنسج الكظري الخلقي ذو البداية المتأخرة).

I. المريض كوشينغي الشكل THE CUSHINGOID PATIENT:

تنجم متلازمة كوشينغ عن التفعيل الشديد لمستقبلات القشرانيات السكرية. ويعتبر السبب علاجي المنشأ Iatrogenic هو السبب الأشيع بلا منازع وينجم عن الإعطاء المديد للقشرانيات السكرية التركيبية مثل البردنيزولون. إن متلازمة كوشينغ الناجمة عن أسباب غير علاجية المنشأ نادرة الحدوث رغم أنها تتظاهر بطرق عديدة واسعة وغالباً ما يتم تشخيصها بواسطة الطبيب الذكي.

A. متلازمة كوشينغ علاجية المنشأIatrogenic Cushing's syndrome:

إن خواص القشرانيات السكرية المميزة المضادة للالتهاب أدت إلى استخدامها في حالات سريرية متنوعة بشدة لكن مخاطرها هامة. إن الجرعات المكافئة من القشرانيات السكرية المستخدمة بشكل شائع مبينة في (الجدول 31). يمكن للمستحضرات الموضعية (الجلدية والشرجية والاستنشاقية) أن تمتص أيضاً إلى الدوران الجهازي ورغم أن ذلك نادراً ما يصل إلى درجة كافية تؤدي لحدوث المظاهر السريرية لمتلازمة كوشينغ فإنها يمكن أن تحدث كبتاً هاماً لإفراز الـ ACTH والكورتيزول داخلي المنشأ (انظر لاحقاً).

1. التأثيرات الجانبية للمعالجة القشرانية السكرية:

تم إظهار التأثيرات الجانبية للمعالجة القشرانية السكرية في الشكل 17، كما ذكرت لاحقاً. تتعلق هذه التأثيرات بالجرعة والتي يجب لهذا السبب أن تبقى في الحد الأدنى. قد يكون بعض المرضى مصابين بمرض سابق يمكن أن تؤدي المعالجة القشرانية السكرية إلى تفاقمه، فالمرضى المصابون بالداء السكري أو عدم تحمل الغلوكوز يحتاجون إلى عناية خاصة لتجنب حدوث فرط سكر الدم العرضي. قد تؤدي التبدلات السريعة في مستويات الكورتيزول أيضاً لحدوث اضطراب واضح في المزاج mood إما اكتئاب أو هوس mania إضافة إلى الأرق Insomnia.



الجدول 31: الجرعات المكافئة من القشرانيات السكرية: الفاعلية المضادة للالتهاب.

- الهيدروكورتيزون: 20 ملغ.
- الكورتيزون أسيتات: 25 ملغ.
- البردنيزولون: 5 ملغ.
- الديكساميتازون: 0.75 ملغ.

قد يؤدي الدواء لحدوث مشاكل حتى لو كان يعطى من أجل تأثيراته المضادة للالتهاب وهكذا فقد يؤدي إلى إخفاء علامات انثقاب الحشا Viscus وقد لا يبدي المريض أي استجابة حمية febrile تجاه الخمج كذلك تكون التآكلات المعدية gastric erosions أكثر شيوعاً وسبب ذلك على الأرجح نقص تركيب البروستاغلاندين، ولهذا فإن إشراك الستيرويد القشري مع الأدوية المسكنة مثل الأسبرين قد يؤدي إلى النزف من المعدة أو العفج. قد يتنشط التدرن الكامن، ويجب نصيحة المرضى الموضوعين على معالجة بالستيروئيدات القشرية أن يتجنبوا التماس مع الحلأ النطاقي إذا لم يكونوا ممنعين.

إن تخلخل العظام مشكلة صعبة خاصة عند النساء بعد سن الإياس اللواتي يحتجن للمعالجة طويلة الأمد بالستيروئيدات القشرية. وهناك دليل على أن كلاً من معالجة الإعاضة بالهرمون الجنسي والبيسفوسفونات يقيان العظام في هذه الحالة.

EBM

المعالجة طويلة الأمد بالقشرانيات السكرية - الوقاية من تخلخل العظام:

يجب عند المرضى الذين يتلقون أشواطاً مديدة من المعالجة الكابتة للمناعة بالقشرانيات السكرية (أي أكثر من 6 شهور). التفكير بالوقاية الأولية من كسور تخلخل العظام إما بالكالسيوم وفيتامين D أو بأدوية البيسفوسفونات. وهذا الأمر هام خاصة عند النساء بعد الإياس وعند المرضى الذين لديهم قلة العظم osteopenia سابقاً. إن الكالسيتونين فعال لكنه معالجة بديلة أقل ممارسة.

2. سحب المعالجة بالقشرانيات السكرية:

إن كل المعالجات بالقشرانيات السكرية حتى لو أعطيت عن طريق الاستنشاق أو موضعياً يمكن أن تكبت المحور الوطائي - النخامي - الكظري (HPA). وفي الممارسة فإن هذا الأمر من غير المحتمل أن يؤدي إلى نوب ناجمة عن قصور الكظر إلا إذا أعطيت القشرانيات السكرية فموياً أو جهازياً لمدة تتجاوز 3 أسابيع أو تم وصف أشواط علاجية متكررة خلال السنة الماضية أو كانت الجرعة أعلى من 40 ملغ من البردنيزولون يومياً أو ما يكافئها. وفي هذه الحالات يجب عندما تنتهي معالجة المرض المستبطن سحب الدواء بشكل بطيء بمعدل يعتمد على مدة المعالجة، فإذا كان المعالجة بالقشرانيات السكرية مديدة فقد يحتاج المحور الوطائي - النخامي - الكظري لعدة شهور حتى يشفى. ويجب نصيحة كل المرضى بتجنب سحب الدواء المفاجئ، كما يجب تزويدهم ببطاقة خاصة هي بطاقة الستيرويد و/أو بسوار منقوش عليه (راجع الجدول 32).

إن عدم إعطاء أي قشرانيات سكرية أثناء الدفقة surge الليلية لإفراز ACTH يساعد المحور على الشفاء أي إذا كانت القشرانيات السكرية تعطى صباحاً أو حتى في الأيام المتناوبة. إن إعطاء الـ ACTH لتحريض شفاء الكظر أمر ليس له فائدة طالما كانت النخامية مكبوتة.

الجدول 32: نصائح للمرضى الموضوعين على الإعاضة القشرانية السكرية.

الكرب العارض: • مثال المرض الحمى Febrile – ضاعف جرعة الهيدروكورتيزون.
الجراحة: • الجراحة الصغرى: الهيدروكورتيزون 100ملغ عضلياً مع الأدوية التحضيرية. • الجراحة الكبرى: الهيدروكورتيزون 100 ملغ كل 6 ساعات لمدة 24 ساعة ثم 50 ملغ عضلياً كل 6 ساعات حتى يصبح المريض جاهزاً لتناول الأقراص.
الإقياء: • يجب إعطاء الهيدروكورتيزون حقناً إذا كان المريض غير قادر على تناوله عن طريق الفم.
بطاقة الستيرويد: • يجب أن يحمل المريض هذه البطاقة في كل الأوقات، ويجب أن تحوي معلومات تتعلق بالتشخيص والستيرويد والجرعة والطبيب.
السوار bracelet: • يجب تشجيع المرضى على شراء أحد هذه السوارات وينقش عليه التشخيص والمرجع ورقم الهاتف من أجل قاعدة المعلومات المركزية.

من المفيد غالباً عند المرضى الذين تلقوا القشرانيات السكرية لمدة تزيد عن عدة أسابيع التأكد من أن المحور الوطائي – النخامي – الكظري قد شفي أثناء فترة سحب الدواء، حيث يتم حالما تصل جرعة القشراني السكري إلى الحد الأدنى (مثلا 4 ملغ من البردنيزولون أو 0.5 ملغ من الديكساميتازون) قياس الكورتيزول المصلي في الساعة 9 صباحاً قبل إعطاء الجرعة التالية.

فإذا كان الكورتيزول قابلاً للكشف يتم إجراء اختبار التنبيه بالـACTH لإثبات أن القشرانيات السكرية يمكن سحبها بشكل كامل.

B. متلازمة كوشينغ العفوية، غير علاجية المنشأ:

1. السببيات:

يظهر (الجدول 33) أسباب متلازمة كوشينغ. ومن بين الأسباب داخلية المنشأ يشكل زيادة إفراز الكورتيزول المعتمد على النخامية (يدعى اصطلاحاً داء كوشينغ) حوالي 80٪ من الأسباب. إن كلاً من داء كوشينغ والورم الكظري أشيع بأربع مرات عند النساء مقارنة مع الرجال. وعلى العكس فإن متلازمة الـ ACTH المنتبذ ectopic (تنجم غالباً عن السرطانة صغيرة الخلايا في القصبات) تكون أشيع عند الرجال.

2. المظاهر السريرية:

تم إظهار التظاهرات المختلفة لزيادة إفراز القشرانيات السكرية في (الشكل 17). إن العديد من هذه المظاهر ليست نوعية لمتلازمة كوشينغ، ولما كانت متلازمة كوشينغ العفوية نادرة فإن قيمة التوقع الإيجابية لأي من هذه المظاهر لوحده منخفضة. والأكثر من ذلك أن بعض الاضطرابات الشائعة قد تلتبس مع متلازمة كوشينغ لأن هذه

الاضطرابات تترافق مع تبدلات في إفراز الكورتيزول. على سبيل المثال السمنة والاكتئاب (راجع الجدول 33). إن المظاهر التي لها أفضل قيمة توقع لصالح متلازمة كوشينغ عند المريض السمين هي التكدم bruising والاعتلال العضلي وفرط ضغط الدم. إن أي اشتباه سريري بوجود زيادة الكورتيزول يتم تبديده بإجراء استقصاءات إضافية.

إن بعض المظاهر السريرية أكثر شيوعاً في متلازمة الـ ACTH المنتبذ. ليس لدى الأورام المنتبذة وبشكل مختلف عن أورام النخامية المفرزة لـ ACTH أي تحسس باق تجاه التلقيم الراجع السلبي بالكورتيزول، وتكون مستويات كل من الـ ACTH والكورتيزول أعلى عادة مقارنة مع مستوياتها في باقي الأسباب. تترافق المستويات العالية جداً من الـ ACTH مع تصبغ واضح. كما أن المستويات العالية جداً من الكورتيزول تتغلب على حاجز 11β-HSD في الكلية وتسبب قلاء ناقص البوتاسيوم hypokalemic Alkalosis.

يؤدي نقص بوتاسيوم الدم إلى تفاقم كلٍّ من الاعتلال العضلي وفرط سكر الدم (عن طريق تثبيط إفراز الأنسولين). عندما يكون الورم المفرز للـ ACTH خبيثاً (مثلاً سرطانة الرئة صغيرة الخلايا أو سرطانة البنكرياس) فإن البداية تكون سريعة عادة وقد يترافق مع الدنف Cachexia. ولهذه الأسباب فإن المظاهر الكلاسيكية لمتلازمة كوشينغ أقل شيوعاً في متلازمة ACTH المنتبذ وإذا وجدت فإنها تقترح أن ورماً سليماً (مثلاً الورم السرطاوي القصبي) هو المسؤول.

يكون الورم النخامي في داء كوشينغ في كل الحالات تقريباً ورماً غدياً صغيراً Microadenoma (أقل من 10 ملم قطراً) ولهذا فإن المظاهر الأخرى للورم الغدي النخامي الكبير Macroadenoma (قصور النخامية، أو عيوب الساحة البصرية أو فرط برولاكتين الدم الناجم عن انقطاع الاتصال مع الوطاء -disconnecting hyperprolactinemia) تكون نادرة.

الجدول 33: تصنيف متلازمة كوشينغ.

المعتمدة على ACTH:
- فرط التنسج الكظري ثنائي الجانب المعتمد على النخامية (أي داء كوشينغ).
- متلازمة الـ ACTH المنتبذ (مثلاً الورم السرطاوي القصبي، السرطانة صغيرة الخلايا في الرئة، سرطانة البنكرياس).
- علاجي المنشأ (المعالجة بـ ACTH).

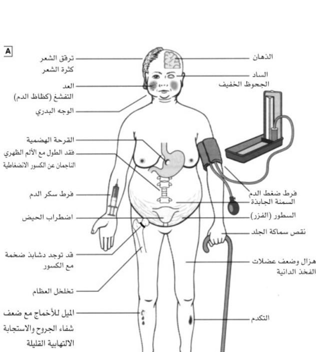
غير المعتمدة على ACTH:
- علاجي المنشأ (المعالجة المزمنة بالقشرانيات السكرية، مثلاً لعلاج الربو).
- الورم الغدي في الكظر.
- سرطانة الكظر.

متلازمة كوشينغ الكاذبة أي زيادة إفراز الكورتيزول كجزء من مرض آخر:
- زيادة تناول الكحول (مظاهر سريرية وكيميائية حيوية).
- المرض الاكتئابي الكبير (مظاهر كيميائية حيوية فقط، بعض التداخل السريري).
- السمنة الأولية (مظاهر كيميائية حيوية خفيفة، بعض التداخل السريري).

3. الاستقصاءات:

إن العدد الكبير من الاختبارات المتوفرة لمتلازمة كوشينغ يعكس حقيقة عدم وجود اختبار وحيد ناجع والحاجة لعدة اختبارات لتأكيد التشخيص. ومن المفيد تقسيم الاستقصاءات إلى الاستقصاءات التي تؤكد إصابة المريض بمتلازمة كوشينغ والاستقصاءات التي تستخدم لاحقاً لتحديد السبب.

يظهر (الشكل 18) الاختبارات المتتابعة الموصى بها، أما تفسير هذه الاختبارات فهو مبين في (الجدول 34). إن بعض الاختبارات الإضافية مفيدة في كل حالات متلازمة كوشينغ وتشمل كهارل البلازما والغلوكوز والهيموغلوبين الغلوكوزي وقياس الكثافة المعدنية في العظم.





الشكل 17: متلازمة كوشينغ. A: المظاهر السريرية الشائعة في كل الأسباب. **B**: مريضة مصابة بداء كوشينغ قبل المعالجة. **C**: نفس المريضة السابقة بعد سنة واحدة من الاستئصال الناجح لورم غدي صغير في النخامية مفرز للـ ACTH عن طريق الجراحة عبر الوتدي.

4. هل المريض مصاب بمتلازمة كوشينغ؟

إن مستويات كورتيزول البلازما متفاوتة بشدة عند الأشخاص الأصحاء، ولذلك يكون لدى مرضى متلازمة كوشينغ غالباً مستويات ضمن المجال السوي أثناء النهار. ولهذا السبب لا يوجد دور للقياس العشوائي لكورتيزول البلازما في العيادة سواء لدعم أو نفي تشخيص متلازمة كوشينغ. يتم إثبات متلازمة كوشينغ بإظهار زيادة إفراز الكورتيزول (يقاس في البول) الذي لا يستجيب للكبت بواسطة جرعات منخفضة نسبياً من الديكساميتازن (يقاس في البلازما أو البول) (راجع الجدول 34). إن زوال الاختلاف النهاري مع ارتفاع كورتيزول البلازما المسائي هو أيضاً أمر مميز لمتلازمة كوشينغ لكن الحصول على العينات أمر مزعج.

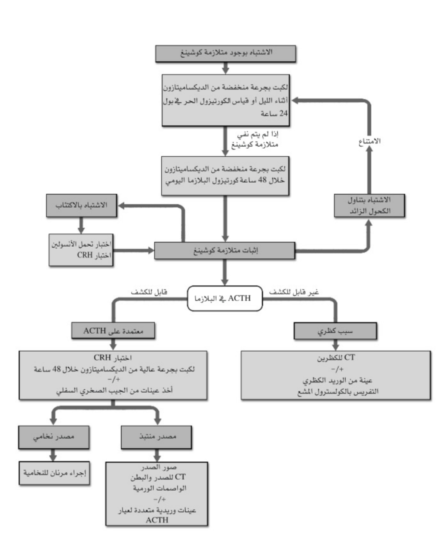
يستخدم الديكساميتازون لاختبار الكبت Suppression لأنه وعلى العكس من البردنيزولون لا يتفاعل بشكل متصالب مع المقايسات المناعية الشعاعية للكورتيزول ولكن استقلاب الديكساميتازون قد يتأثر بالأدوية مثل محرضات الأنزيمات Enzyme-inducers كالأستروجين أو الفينتوئين، كذلك يمكن للمحور الوطائي النخامي الكظري أن ينجو من الكبت الناجم عن الديكساميتازون إذا تعرض الجسم لتأثير أقوى مثل الكرب السيكولوجي.

هناك متلازمات نادرة هي متلازمة كوشينغ الدورية التي يحدث فيها إفراز شديد للكورتيزول بشكل نوبي episodic. إذا كان هناك اشتباه سريري قوي بمتلازمة كوشينغ لكن اختبارات التحري الأولية كانت سوية فإن قياسات الكورتيزول في بول 24 ساعة أسبوعياً لمدة تصل إلى 3 شهور قد تكون مبررة أحياناً.

5. ما هو سبب متلازمة كوشينغ؟

حالما يتم إثبات وجود متلازمة كوشينغ فإن قياس الـ ACTH في البلازما هو الأساس في تأكيد التشخيص التفريقي. ففي حال وجود إفراز زائد من الكورتيزول يشير الـ ACTH غير القابل للكشف إلى وجود ورم كظري في حين يعتبر وجود أي مستوى من ACTH قابل للكشف مرضياً. تعتمد الاختبارات التي تجرى لتفريق مصدر الـ ACTH النخامي عن المصدر المنتبذ على حقيقة أن الأورام النخامية وليس الأورام المنتبذة تحتفظ ببعض مظاهر التنظيم السوي لإفراز ACTH. ولهذا يتم كبت إفراز ACTH في داء كوشينغ بواسطة الديكساميتازون ولو أن ذلك يكون بجرعة أعلى مما هي في حالة الصحة، كما أن ACTH يتنبه بواسطة الهرمون المحرر للموجهة القشرية (CRH).

إن التقنيات المستخدمة لتحديد مكان الأورام المفرزة للـ ACTH أو الكورتيزول مبينة في (الشكل 18). يستطيع المرنان MRI مع تعزيز التباين بالغادولينيوم أن يكشف حوالي 70٪ من الأورام الغدية النخامية الصغيرة المفرزة للـ ACTH. وقد تكون القثطرة الوريدية مع قياس الـ ACTH في الجيب الصخري السفلي (الذي ينزح مباشرة من النخامية) مفيداً في إثبات داء كوشينغ إذا لم يظهر المرنان وجود الورم الغدي الصغير. يمكن للتصوير المقطعي المحوسب CT والمرنان MRI أن يكشفا معظم الأورام الغدية في الكظر. تكون الكارسينومات الكظرية كبيرة عادة (أكبر من 5سم). إذا لم يستطع التصوير المقطعي المحوسب إظهار الورم وحيد الجانب فإن تحديد الجهة التي يقع فيها الورم Lateralisation ممكن إما بقثطرة الوريد الكظري الانتقائية مع أخذ عينات لقياس الكورتيزول أو بتفريسة الكظر الوظيفية باستخدام الكولسترول الموسوم بالسيلينيوم[75].



الشكل 18: تتابع الاستقصاءات في حالة الاشتباه بمتلازمة كوشينغ العفوية (CRH= الهرمون المحرر للموجهة القشرية).

الجدول 34: الاختبارات المجراة في متلازمة كوشينغ.

الاختبار	البروتوكول	التفسير
الكورتيزول الحر في البول.	جمع بول 24 ساعة (بعض المراكز تستخدم الجمع أثناء الليل ويصحح نسبة للكرياتينين).	يعتمد المجال السوي على المقايسة.
اختبار الكبت بالديكساميتازون أثناء الليل.	يعطى 1 ملغ فموياً في منتصف الليل ويقاس كورتيزول البلازما بين الساعة 8-9 صباحاً.	إن كورتيزول البلازما الذي يقل عن 60 نانومول/ل ينفي متلازمة كوشينغ.
النظم النهاري لكورتيزول البلازما.	تؤخذ عينة لعيار الكورتيزول في الساعة 9 صباحاً وأخرى في الساعة 23 ليلاً (يحتاج إلى تأقلم المريض مع الجناح في المشفى لمدة 48 ساعة على الأقل).	يتجاوز المستوى المسائي 75٪ من المستوى الصباحي في متلازمة كوشينغ.
اختبار الكبت بجرعة منخفضة من الديكساميتازون.	يعطى 0.5 ملغ كل 6 ساعات لمدة 48 ساعة ويقاس الكورتيزول في بول 24 ساعة خلال اليوم الثاني ويقاس في البلازما الساعة 9 صباحاً بعد 48 ساعة.	إن كورتيزول البول الذي يقل عن 100 نانومول/اليوم أو كورتيزول البلازما الذي يقل عن 60 نانومول/ل ينفي متلازمة كوشينغ.
اختبار تحمل الأنسولين.	راجع (الجدول 47 ، الصفحة 209).	إن كورتيزول البلازما الذروي الذي يتجاوز 120٪ من القيمة القاعدية ينفي متلازمة كوشينغ.
اختبار الكبت بجرعة عالية من الديكساميتازون.	يعطى 2 ملغ كل 6 ساعات لمدة 48 ساعة، يقاس الكورتيزول في بول 24 ساعة كقيمة قاعدية ثم يقاس خلال اليوم الثاني.	إن كورتيزول البول الذي يقل عن 50٪ من القيمة القاعدية يقترح المرض المعتمد على النخامية، أما إذا تجاوز 50٪ من القيمة القاعدية فيقترح متلازمة ACTH المنتبذ.
اختبار الهرمون المحرر للموجهة القشرية.	يعطى 100 مكروغرام CRH الضأني وريديا ويراقب مستوى الكورتيزول والـ ACTH في البلازما لمدة ساعتين.	إذا تجاوز كورتيزول البلازما الذروي 120٪ و/أو تجاوز الـ ACTH 150٪ من القيم القاعدية فإن ذلك يقترح المرض المعتمد على النخامية، أما الاستجابات الأقل فتقترح متلازمة ACTH المنتبذ.
أخذ عينة من الجيب الصخري السفلي.	يوضع قثطاران في الجيبين الصخريين السفليين ويؤخذ بنفس الوقت عينات منهما ومن الدم المحيطي ويعاير الـ ACTH، يمكن تكرار الأمر بعد 10 دقائق من حقن CRH محيطياً.	إن الـ ACTH في أي من الجيبين الصخريين الذي يتجاوز 200٪ قيمة الـ ACTH في الدم المحيطي يقترح المرض المعتمد على النخامية، أما القيم التي تقل عن 150٪ فتقترح متلازمة ACTH المنتبذ.

6. التدبير:

إن التدبير أمر أساسي لأن نسبة الوفيات في متلازمة كوشينغ غير المعالجة تبلغ 50٪ خلال 5 سنوات. يتم معالجة معظم المرضى جراحياً مع إعطاء المعالجة الطبية لعدة أسابيع قبل الجراحة ويعتمد نمط الجراحة على السبب.

المعالجة الطبية: يستخدم عدد من الأدوية لتثبيط التركيب البيولوجي للستيرويد القشري وتشمل الميتيرابون Metyrapone والأمينوغلوتيثيميد amionoglutethimide والكيتوكونازول. أما جرعة هذه الأدوية فتعاير حسب الكورتيزول الحر في بول 24 ساعة.

داء كوشينغ: إن المعالجة المختارة في داء كوشينغ هي الجراحة عبر الوتدي Trans-sphenoidal surgery مع إزالة الورم الغدي بشكل انتقائي. يمكن للجراح الخبير أن يحدد الأورام الغدية الصغيرة التي لم يستطع المرنان أن يكشفها وأن يعالج 80٪ من المرضى. إذا فشلت العملية الجراحية أو كان التشخيص غير مؤكد فإن الخيار البديل هو استئصال الكظر ثنائي الجانب.

إذا تم استئصال الكظر ثنائي الجانب عند المرضى المصابين بمتلازمة كوشينغ المعتمدة على النخامية فإن هناك في هذه الحالة خطورة لتطور الورم النخامي بسبب غياب كبت التلقيم الراجع السلبي الذي كانت مستويات الكورتيزول المرتفعة تقوم به سابقاً. وهذا قد يؤدي إلى متلازمة نلسون Nelson s syndrome مع ورم غدي كبير عدواني في النخامية ومستويات مرتفعة جداً من ACTH تسبب حدوث التصبغ. يمكن الوقاية من متلازمة نلسون عن طريق تشعيع النخامية.

إن تشعيع النخامية الخارجي لوحده قليل الفائدة عند البالغين لكنه فعال بشكل مذهل عند الأطفال المصابين بداء كوشينغ.

أورام الكظر: يتم استئصال الأورام الغدية في الكظر عن طريق تنظير البطن أو عبر شق قطني. أما الكارسينومات الكظرية فيتم قطعها إذا كان ذلك ممكناً ويتم تشعيع سرير الورم ويعطى المريض دواء حال للأدرينالين adrenolytic مثل o',p'-DDD (الميتوتان Mitotane).

متلازمة الـ ACTH المنتبذ: يجب استئصال الأورام السليمة التي تسبب هذه المتلازمة (مثل السرطاوي القصبي). ومن الضروري أثناء المعالجة أو أثناء تلطيف Palliation باقي الخباثات إنقاص شدة متلازمة كوشينغ باستخدام المعالجة الدوائية (انظر سابقاً).

II. قصور الكظر ADRENAL INSUFFICIENCY:

ينجم قصور الكظر عن عدم كفاية إفراز الكورتيزول و/أو الألدوستيرون. قد يكون قصور الكظر مميتاً، ومن المعروف عنه تنوع الأعراض التي يتظاهر بها، ولهذا السبب لابد من وجود درجة عالية من الشك عند المرضى الذين يعانون من تعب غير مفسر أو نقص صوديوم الدم أو نقص ضغط الدم.

A. السببيات:

يظهر (الجدول 35) أسباب قصور الكظر. ويعتبر عوز ACTH هو السبب الأشيع (أي قصور قشر الكظر الثانوي)، ويكون ناجماً عادة عن السحب غير الملائم للمعالجة المزمنة بالقشرانيات السكرية أو عن ورم نخامي. إن فرط التنسج الكظري الخلقي وداء أديسون (أي قصور قشر الكظر الأولي) نادران، رغم أن انتشار داء أديسون في ازدياد في المناطق التي يشيع فيها التدرن والإيدز.

B. المظاهر السريرية:

إن المظاهر السريرية لقصور الكظر مبينة في (الجدول 36). قد يحدث في داء أديسون عوز القشرانيات السكرية أولاً أو عوز القشرانيات المعدنية لكن في النهاية سيحدث عند كل المرضى فشل في إفراز كلا النوعين من الستيروئيدات القشرية. تحدث مظاهر مشابهة بترافقات مختلفة مع الأسباب الأخرى لقصور قشر الكظر.

قد يتظاهر المرضى بمظاهر مزمنة و/أو بصدمة دورانية حادة. وغالباً ما يتم تشخيص الأعراض الأولية في حالة التظاهر بشكل مزمن بشكل خاطئ (مثلاً تشخص على أساس متلازمة التعب المزمن أو الاكتئاب). يجب التفكير أيضاً بقصور قشر الكظر عند المرضى الذين لديهم نقص صوديوم الدم حتى لو كانت الأعراض غائبة (راجع الفصل 9). يحدث البهاق عند 10-20٪ من المرضى المصابين بداء أديسون المناعي الذاتي.

تشمل مظاهر النوبة الكظرية الحادة الصدمة الدورانية مع نقص ضغط الدم الشديد ونقص صوديوم الدم وفرط بوتاسيوم الدم وفي بعض الأحيان يحدث نقص سكر الدم وفرط كالسيوم الدم. قد يحدث أيضاً المعص العضلي والغثيان والإقياء والإسهال والحمى غير المفسرة. غالباً ما تثار النوبة بالمرض العارض أو الجراحة أو الخمج.

الجدول 35: أسباب قصور قشر الكظر.	
الثانوي (ACTH↓):	
• سحب المعالجة القشرانية السكرية الكابتة.	• مرض نخامي أو وطائي.
الأولى (ACTH↑):	
1. داء أديسون:	الأسباب النادرة:
الأسباب الشائعة:	• اللمفوما.
• المناعي الذاتي:	• النزف داخل الكظر (متلازمة ووتر هاوس- فريدريكسون التالية لإنتان الدم بالمكورات السحائية).
– فرادي.	
– المتلازمات الغدية المتعددة.	• الداء النشواني.
• التدرن.	• داء ترسب الأصبغة الدموية.
• الإيدز/فيروس HIV.	**2. العيوب الأنزيمية في التركيب البيولوجي للستيرويد القشري:**
• الكارسينوما الانتقالية.	• فرط تنسج الكظر الخلقي.
• استئصال الكظر ثنائي الجانب.	• الأدوية: الأمينوغلوتيثيميد، الميتيرابون، الكيتوكونازول، الإيتوميدات إلخ.

الجدول 36: المظاهر السريرية والكيميائية الحيوية في قصور الكظر.

	عوز القشرانيات السكرية	عوز القشرانيات المعدنية	زيادة ACTH	عوز الأندروجين الكظري
سحب القشرانيات السكرية خارجية المنشأ.	✓	×	×	✓
قصور النخامية.	✓	×	×	✓
داء أديسون.	✓	✓	✓	✓
فرط تنسج الكظر الخلقي (عوز 21 هيدروكسيلاز).	✓	✓	✓	×
المظاهر السريرية.	فقد الوزن. الفتور. الضعف. نقص الشهية. الغثيان. الإقياء. أعراض معدية معوية – الإسهال أو الإمساك. نقص ضغط الدم الوضعي. الصدمة. نقص سكر الدم. نقص صوديوم الدم. فرط كالسيوم الدم.	نقص ضغط الدم. الصدمة. نقص صوديوم الدم. فرط بوتاسيوم الدم.	التصبغ: – المناطق المعرضة للشمس. –أماكن الضغط مثل المرفقين والركبتين. –الغضون الراحية. – البراجم. –الأغشية المخاطية. –التهاب الملتحمتين. –الندبات الحديثة.	نقص الشعر في الجسم وفقد الشبق خاصة عند الأنثى.

C. الاستقصاءات:

يجب عند المرضى الذين يتظاهرون بمرض مزمن إجراء الاستقصاءات المذكورة لاحقاً قبل أي معالجة. وعند المرضى الذين يشتبه بإصابتهم بنوبة كظرية حادة يجب عدم تأخير المعالجة في انتظار النتائج. يجب أخذ عينة دموية عشوائية والاحتفاظ بها لإجراء قياس الكورتيزول وقد يكون من المناسب إجراء اختبار التنبيه بالـACTH القصير الذي يستغرق 30 دقيقة راجع (الجدول 37)، إلا أن الاستقصاءات قد نحتاج لإجرائها بعد الشفاء.

1. تقييم القشرانيات السكرية:

يكون كورتيزول البلازما العشوائي منخفضاً عادة عند المرضى المصابين بقصور الكظر، لكنه قد يكون ضمن المجال المرجعي السوي ومع ذلك يعتبر منخفضاً بشكل غير ملائم مع شخص مريض بشدة. ولهذا السبب فإن القياس العشوائي لكورتيزول المصل لا يمكن استخدامه لإثبات أو نفي التشخيص إلا إذا كانت القيمة مرتفعة أي أعلى من 550 نامول/ل.

الجدول 37: اختبار التنبيه بالـ ACTH.

الاستخدام:

- تشخيص قصور الكظر الأولي أو الثانوي.
- تقييم المحور الوطائي – النخامي – الكظري عند المرضى الذين يتناولون المعالجة القشرانية السكرية الكابتة.
- يعتمد على ضمور الكظر المعتمد على الـ ACTH في قصور الكظر الثانوي لذلك قد لا يستطيع أن يكشف قصور الـ ACTH الحاد (مثلاً في السكتة النخامية).

الجرعة:

- 250 مكروغرام من الـ ACTH1-24 (السيناكتين Synacthen) حقناً عضلياً في أي وقت من اليوم.

عينات الدم:

- تؤخذ عينة بالدقيقة 0 والدقيقة 30 لعيار كورتيزول البلازما.
- كما تؤخذ عينة بالدقيقة 0 أيضاً من أجل الـ ACTH (مبردة) إذا كان هناك اشتباه بداء أديسون (أي المريض غير معروف أن لديه مرض نخامي أو أنه يتناول القشرانيات السكرية خارجية المنشأ).

النتائج:

- يكون مستوى كورتيزول البلازما عند الأشخاص الأسوياء أكثر من 550 نانومول/ل إما في البداية (قيمة قاعدية) أو بعد 30 دقيقة.
- إن حدوث زيادة في الكورتيزول لا تعتبر معياراً.

إن أكثر الاختبارات فائدة هو اختبار التنبيه بالـ ACTH القصير (يدعى أيضاً اختبار السيناكتين Synacthen القصير أو اختبار التتراكوساكتيد tetracosactide) الذي تم وصفه في (الجدول 37). تفشل مستويات الكورتيزول بالارتفاع استجابة للـ ACTH الخارجي عند المرضى المصابين بقصور الكظر الأولي أو الثانوي. ويمكن تفريق هاتين الحالتين بقياس الـ ACTH (الذي يكون منخفضاً في حالة عوز الـ ACTH ومرتفعاً في داء أديسون). إذا لم تكن مقايسة الـ ACTH متوافرة فيمكن عندئذ إجراء اختبار التنبيه بالـ ACTH الطويل (يعطى 1 ملغ من الـ ACTH المدخر depot عضلياً يومياً لمدة ثلاثة أيام). يحدث في قصور الكظر الثانوي زيادة مترقية في مستوى كورتيزول البلازما مع الإعطاء المتكرر للـ ACTH. في حين يبقى الكورتيزول في داء أديسون أقل من 700 نانومول/ل بعد 8 ساعات من آخر حقنة.

يمكن عند المريض الذي يعالج بالقشرانيات السكرية إجراء اختبار التنبيه بالـ ACTH القصير قبل كل شيء في الصباح بعد مضي أكثر من 12 ساعة على آخر جرعة من القشرانيات السكرية أو يمكن تغيير المعالجة إلى ستيرويد تركيبي مثل الديكساميتازون (0.75 ملغ يومياً) الذي لا يتفاعل بشكل متصالب في المقايسة المناعية الشعاعية لكورتيزول البلازما.

2. تقييم القشرانيات المعدنية:

إن قياس كهارل البلازما غير كاف لتقييم إفراز القشرانيات المعدنية عند المرضى الذين يشتبه بإصابتهم بداء أديسون. يحدث نقص صوديوم الدم في كل من عوز الكورتيزول وعوز الألدوستيرون.

إن فرط بوتاسيوم الدم شائع في عوز الألدوستيرون لكنه ليس أمراً عاماً. يجب أن تقاس فعالية الرينين والألدوستيرون في المصل بوضعية الاستلقاء. تكون فعالية الرينين في عوز القشرانيات المعدنية مرتفعة في البلازما أما ألدوستيرون البلازما فيكون سوياً أو منخفضاً.

3. الاختبارات الأخرى لتحري السبب:

يجب عند المرضى المصابين بقصور قشر الكظر الثانوي غير المفسر إجراء الاستقصاءات التي وصفت في المقطع الخاص بمرض النخامية في الصفحة 203. كذلك لابد من إجراء اختبارات إضافية عند المرضى الذين لديهم ارتفاع في الـACTH لتحري سبب داء أديسون. ويمكن غالباً عند المرضى المصابين بقصور الكظر المناعي الذاتي قياس الأضداد الموجهة ضد الخلايا المفرزة للستيرويد (الكظر والغدد التناسلية) ومستضدات الدرقية والخلايا بيتا البنكرياسية والخلايا الجدارية. كذلك يجب إجراء اختبارات الوظيفة الدرقية وتعداد الدم الكامل (للتحري عن فقر الدم الوبيل) وغلوكوز البلازما واختبارات وظيفة الغدد التناسلية وكالسيوم المصل. إن الأسباب الأخرى لإصابة قشر الكظر واضحة سريرياً عادة خاصة إذا لم تسترد الصحة بشكل كامل بعد معالجة الإعاضة بالستيروئيدات القشرية. يسبب التدرن حدوث تكلسات في الكظر تشاهد على الصورة الشعاعية البسيطة أو بتفريسة فائق الصوت. يجب إجراء صورة الصدر وأخذ عينة من البول الصباحي الباكر لإجراء الزرع. قد يكون اختبار HIV مناسباً إذا كانت عوامل الخطورة للخمج موجودة. كذلك قد يكون تصوير الكظرين بواسطة التصوير المقطعي المحوسب CT أو المرنان MRI لكشف الانتقالات الخبيثة أمراً مناسباً.

D. التدبير:

يحتاج المرضى المصابون بقصور قشر الكظر دوماً لمعالجة الإعاضة بالقشرانيات السكرية وأحياناً وليس دائماً للقشرانيات المعدنية. أما باقي المعالجات فتعتمد على السبب المستبطن.

1. إعاضة القشرانيات السكرية:

إن الكورتيزول (الهيدروكورتيزون) هو الدواء المختار. وكان يعطى في الماضي أسيتات الكورتيزون Cortisone acetate لكن كان لابد من تحويله إلى كورتيزول في الكبد وهذه العملية قد تكون ضعيفة عند بعض المرضى.

يجب إعطاء الكورتيزون فموياً للشخص غير المريض بشكل شديد حيث يعطى 15 ملغ عند الاستيقاظ و5 ملغ حوالي الساعة 18 مساء. وقد تحتاج الجرعة الدقيقة للضبط حسب كل مريض لأنها أمر شخصي. يشير كسب الوزن الزائد عادة إلى الإعاضة الزائدة Over-replacement، في حين قد يكون استمرار النوام Lethargy دليلاً على عدم كفاية الجرعة.

إن قياس مستويات كورتيزول البلازما أمر غير مفيد لأن التأثير الديناميكي بين الكورتيزول ومستقبلة القشرانيات السكرية لا يمكن التنبؤ به بإجراء القياسات مثل قياس مستوى كورتيزول البلازما الأعظمي أو الأصغري بعد كل جرعة. أعطيت نصائح للمرضى المعتمدين على إعاضة القشرانيات السكرية في (الجدول 32). إن جرعات المعالجة هي جرعات إعاضة فيزيولوجية لا تسبب تأثيرات جانبية شبيهة بكوشينغ.

إن النوبة الكظرية حالة طبية إسعافية تحتاج لإعطاء سوكسينات الهيدروكورتيزون Hydrocortisone Succinate وريدياً بمقدار 100 ملغ مع إعطاء السوائل الوريدية (المحلول الملحي النظامي ومحلول الدكستروز 10٪ من أجل نقص سكر الدم). يجب متابعة الهيدروكورتيزون عن طريق الحقن (100 ملغ كل 6 ساعات عضلياً) وبعد أن تزول الأعراض المعدية المعوية يمكن استخدام المعالجة الفموية. يجب البحث عن السبب المثير للنوبة الكظرية وعلاجه إن كان ذلك ممكناً.

2. إعاضة القشرانيات المعدنية:

إن الألدوستيرون ليس متوافراً بسهولة وإن الفلودروكورتيزون Fludrocortisone (أي 9 ألفا فلورو-هيدروكورتيزون) هو القشراني المعدني المستخدم. إن زمرة الهالوجين تحمي الفلودروكورتيزون من الاستقلاب بواسطة 11β-HSD وبالتالي تمنحه نصف عمر أطول وطريقاً لمستقبلات القشرانيات المعدنية. تبلغ الجرعة العادية 0.05-0.1 ملغ يومياً. ويمكن تقييم مدى كفاية الإعاضة بشكل موضوعي عن طريق قياس ضغط الدم وكهارل البلازما وفعالية الرينين في البلازما.

إن إعاضة الصوديوم السريعة في النوب الكظرية أكثر أهمية من إعطاء الفلودروكورتيزون. حيث يجب تسريب المحلول الملحي وريدياً حسب الحاجة لجعل المناسب الديناميكية الدموية سوية. ويجب في حالة نقص صوديوم الدم الشديد (أقل من 125 ملمول/ل) بذل الجهد لتجنب الإصلاح السريع الذي يعرض لخطر حدوث إزالة الميالين الجسري Pontine Demyelination.

EBM

معالجة الإعاضة الهرمونية في عوز القشرانيات الكظرية - استخدام الأندروجينات الكظرية:

لم تدرس معالجة الإعاضة القشرانية المعدنية والقشرانية السكرية في دراسات محكمة عشوائية. وفي دراسة محكمة عشوائية وحيدة شملت 39 مريضاً تبين أن معالجة الإعاضة بالأندروجين الكظري دي هيدرو إيبي أندروستيرون (DHEA) تحسن المزاج والتعب عند المرضى المصابين بداء أديسون.

زيادة القشرانيات المعدنية وفرط الألدوستيرونية الأولي
INERALOCORTICOID EXCESS AND PRIMARY HYPERALDOSTERONISM

A. السببيات:

يظهر (الجدول 38) أسباب التنشيط الزائد لمستقبلات القشرانيات المعدنية. وغالباً ما ينجم ذلك عن تعزيز إفراز الرينين (فرط الألدوستيرونية الثانوي) استجابة للإرواء الكلوي غير الكافي (مثلاً في قصور القلب، أو نقص ألبومين الدم أو تضيق الشريان الكلوي).

وبشكل أقل شيوعاً تحدث زيادة القشرانيات المعدنية مع كبت إفراز الرينين (فرط الألدوستيرونية الأولي واضطرابات نادرة في عمل القشرانيات المعدنية). يتم تشخيص هذه الاضطرابات عادة عند المرضى الذين

يتظاهرون بفرط ضغط الدم. إن استطبابات إجراء اختبارات فرط الألدوستيرونية الأولي عند المرضى المصابين بفرط ضغط الدم تشمل نقص بوتاسيوم الدم (بما فيها نقص البوتاسيوم الدم المحرض بالمدرّات الثيازيدية) أو الضبط السيئ للضغط الدموي بالمعالجة التقليدية أو تظاهر فرط ضغط الدم في عمر صغير.

إن انتشار فرط الألدوستيرونية الأولي أمر مثير للجدل. فإذا تم استقصاء المرضى المصابين بفرط ضغط الدم مع نقص بوتاسيوم الدم فقط، فإن أقل من 1٪ في هذه الحالة من المرضى المصابين بفرط ضغط الدم سوف يكون لديهم فرط ألدوستيرونية أولي، ويكون نصف هؤلاء المرضى تقريباً مصابين بالورم الغدي الكظري المفرز للألدوستيرون (متلازمة كون Conn s Syndrome). ولكن الدراسات الحديثة التي تم فيها تحري المرضى المصابين بفرط ضغط الدم باستخدام نسب الألدوستيرون/ الرينين (انظر لاحقاً) تقترح أن الانتشار قد يكون مرتفعاً ويصل حتى 5٪. ومعظم هؤلاء المرضى الإضافيين لديهم فرط تنسج كظري ثنائي الجانب وليس متلازمة كون، والعديد منهم لديه مستوى سوي من البوتاسيوم في البلازما. ورغم أن السبيرونولاكتون سوف يكون الدواء المختار الخافض لضغط الدم عند مثل هؤلاء المرضى، فإنه يبقى أن نحدد فيما إذا كان استقصاء كل مرضى فرط ضغط الدم بحثاً عن فرط تنسج الكظر ثنائي الجانب أمراً يستحق ذلك.

إن فرط الألدوستيرونية القابلة للكبت بالقشرانيات السكرية اضطراب جسدي سائد نادر ينجم عن إزفاء Translocation بين جينين متطابقين حيث يرتبط معزاز Promoter إحدى الجينين (11 بيتا هيدروكسيلاز) والذي يتحكم فيه الـACTH مع الإكسونات Exons المرمّزة للجين الآخر (سينثاز الألدوستيرون Aldosterone Synthase – انظر الشكل 16). ويؤدي ذلك إلى الإفراز غير الملائم للألدوستيرون من الكظر استجابة لمستويات سوية من الـACTH رغم كبت مستويات الرينين والأنجيوتنسين II. وتكون المعالجة بكبت الـACTH، مثلاً باستخدام الديكساميتازون.

يمكن في حالات قليلة أن يتفعّل سبيل مستقبلة القشرانيات المعدنية في الكليون Nephron القاصي حتى لو كانت مستويات الألدوستيرون منخفضة. وهذه المستقبلات إما أن تتفعل بالكورتيزول (متلازمة الـACTH المنتبذ أو عوز 11β-HSD) أو بـ11–دي أوكسي كورتيكوستيرون (فرط تنسج الكظر الخلقي النادر أو الأورام) أو أن الآليات ما بعد المستقبلة تتفعّل بشكل غير ملائم (مثلاً قناة الصوديوم الظهارية في متلازمة ليدل Liddle s Syndrome).

B. المظاهر السريرية:

يكون معظم المرضى لا عرضيين لكن قد يكون لديهم مظاهر احتباس الصوديوم أو فقد البوتاسيوم. يسبب احتباس الصوديوم حدوث الوذمة أما نقص بوتاسيوم الدم فيؤدي إلى الضعف العضلي (أو حتى الشلل خاصة عند الصينيين) والبوال (الناجم عن أذية النبيبات الكلوية التي تؤدي إلى البوالة التفهة كلوية المنشأ) وأحياناً التكزز (بسبب القلاء الاستقلابي المرافق ونقص الكالسيوم المشرد). إن فرط ضغط الدم أمر ثابت تقريباً في فرط الألدوستيرونية الأولي.

الجدول 38: أسباب زيادة القشرانيات المعدنية.

مع ارتفاع الرينين وارتفاع الألدوستيرون (فرط الألدوستيرونية الثانوي):
- مثال المعالجة المدرّة للبول، قصور القلب، الفشل الكبدي، المتلازمة الكلائية، تضيق الشريان الكلوي.

مع انخفاض الرينين وارتفاع الألدوستيرون (فرط الألدوستيرونية الأولي):
- الورم الغدي الكظري المفرز للألدوستيرون (متلازمة كون).
- فرط تنسج الكظر ثنائي الجانب مجهول السبب.
- فرط الألدوستيرونية القابل للكبت بالقشرانيات السكرية (نادر).

مع انخفاض الرينين وانخفاض الألدوستيرون (نادر):
- متلازمة الـACTH المنتبذ.
- سوء استعمال عرق السوس (تثبيط 11β - HSD).
- متلازمة ليدل.
- الورم الكظري المفرز لـ11–دي أوكسي كورتيكوستيرون.
- أشكال نادرة من فرط تنسج الكظر الخلقي وعوز 11β-HSP.

C. الاستقصاءات:

1. الكيميائية الحيوية:

قد تظهر كهارل البلازما نقص بوتاسيوم الدم مع ارتفاع البيكاربونات، ويكون صوديوم البلازما عادة باتجاه الحد الأعلى للمجال السوي في فرط الألدوستيرونية الأولي لكن يكون منخفضاً بشكل مميز في فرط الألدوستيرونية الثانوي (بسبب نقص حجم البلازما الذي ينبه تحرر ADH وارتفاع مستويات الأنجيوتنسين II الذي ينبّه العطش).

إن القياسات الرئيسية هي قياس فعالية رينين البلازما والألدوستيرون (راجع الجدول 38). تتداخل كل الأدوية الخافضة لضغط الدم تقريباً مع هذين الهرمونين (مثلاً تقوم محصرات بيتا بتثبيط إفراز الرينين في حين تنبه المدرات الثيازيدية إفرازه). لذلك لابد من إيقاف هذه الأدوية لمدة 6 أسابيع على الأقل قبل إجراء القياسات. وإذا لم يكن ذلك بالإمكان فيجب استخدام الأدوية الخافضة للضغط التي لها أقل تأثيرات ممكنة على جهاز الرينين أنجيوتنسين مثل البيثانيدين Bethanidine أو الديبريسوكين Debrisoquine.

إذا كان الرينين منخفضاً ومستويات الألدوستيرون مرتفعة فيمكن تفريق الورم الغدي لكون conn s adenoma عن فرط تنسج الكظر ثنائي الجانب عن طريق اختبارات استجابة الألدوستيرون للأنجيوتنسين II. (لا يرتفع الألدوستيرون عند الوقوف أو بعد إعطاء الفورسمايد Furosemide في حالة الورم الغدي لكون Conn s adenoma). وفي الحالة النادرة التي يكون فيها الرينين والألدوستيرون منخفضين فإن الاختبارات الإضافية تشمل قياس كورتيزول البول ومستقلباته و 11 دي أوكسي كورتيكوستيرون.

2. تحديد الموضع Localisation:

إن السبب الوحيد لفرط الألدوستيرونية الأولي الذي يعالج بالجراحة عادة هو الورم الغدي لكون. وإن التصوير المقطعي المحوسب للبطن هو غالباً الفحص الوحيد الضروري لتحديد مكان الورم (انظر الشكل 19). ولكن من المهم معرفة أن الأورام الغدية الكظرية غير الوظيفية توجد عند حوالي 20٪ من المرضى المصابين بفرط ضغط الدم الأساسي وأن التصوير المقطعي المحوسب للكظرين يجب ألا يجرى إلا إذا كانت الاختبارات الكيميائية الحيوية تدعم تشخيص الورم الكظري. إذا لم تكن التفريسة حاسمة فإن إجراء قثطرة الوريد الكظري وقياس الألدوستيرون (كما يقاس الكورتيزول للتأكد من مكان وضع القثاطر) أو إجراء التفريسة بالكولسترول الموسوم بالسيلينيوم قد يكون مفيداً.

A

ذكر عمره 35 عاماً:

- بوال خفيف.
- ضغط الدم 104/188 ملم زئبقي.

الاختبارات الكيميائية الحيوية في البلازما:

- الصوديوم 144 ملمول/ل (132–144).
- البوتاسيوم 3.1 ملمول/ل (3.3–4.7).
- البيكاربونات 29 ملمول/ل (21–27).

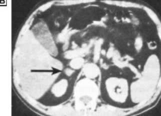
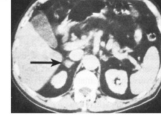
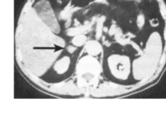
الاستلقاء في الساعة 9 صباحاً:

- فعالية الرينين أقل من 0.5 (0.4–1.5)*.
- الألدوستيرون 850 بيكومول/ل (30–440)*.

الوقوف في الساعة 12 ظهراً:

- فعالية الرينين أقل من 0.5 (1–2.5)*.
- الألدوستيرون 750 بيكومول/ل (110–860)*.

B


C

D

الشكل 19: الورم الغدي لكون المسبب لفرط الألدوستيرونية الأولي. A: النتائج الكيميائية الحيوية المميزة: فرط صوديوم الدم، قلاء استقلابي ناقص البوتاسيوم، فعالية رينين البلازما مكبوتة، ارتفاع الألدوستيرون بوضعية الاستلقاء وهو خارج سيطرة الأنجيوتنسين II لذلك لم يرتفع عند الوقوف. إن المجالات السوية للنتائج الكيميائية الحيوية مبينة بين الأقواس.
* إن المجال السوي لفعالية الرينين (تقدر بالمكروغرام من الأنجيوتنسين I الذي يتم توليده /مل/ ساعة) والألدوستيرون يختلف بشكل واسع حسب طريقة المقايسة المستخدمة. **B**: التصوير المقطعي المحوسب الذي يظهر ورماً غدياً في الكظر الأيمن (السهم). **C**: قبط الكولسترول الموسوم وحيد الجانب في الكظر الأيمن. **D**: المظهر العياني بعد استئصال الكظر ويبدو محملاً بالشحم.

D. التدبير:

يعتبر السبيرونولاكتون وهو مناهض Antagonist لمستقبلة القشرانيات المعدنية مفيداً في معالجة كل من نقص بوتاسيوم الدم وفرط ضغط الدم في كل أشكال زيادة القشرانيات المعدنية. وقد تكون الجرعات العالية (حتى 400 ملغ/اليوم) ضرورية. يتطور التثدي عند نسبة تصل إلى 20٪ من الذكور المعالجين بالسبيرونولاكتون. ويمكن عند حدوث مثل هذه المشاكل استخدام الأميلوريد Amiloride (10-40 ملغ/اليوم) الذي يحصر قناة الصوديوم الظهارية التي يتم تنظيمها بالألدوستيرون.

يستخدم عادة عند المرضى المصابين بالورم الغدي لكون السبيرونولاكتون لعدة أسابيع وذلك لجعل توازن الكهارل في كامل الجسم سوياً قبل إجراء استئصال الكظر وحيد الجانب. إن الجراحة التنظيرية تشفي الشذوذات الكيميائية الحيوية لكن فرط ضغط الدم يبقى عند نسبة تصل إلى 70٪ من الحالات وسبب ذلك على الأرجح الأذية غير القابلة للعكس في دوران الأوعية الدقيقة الجهازي.

ورم القواتم PHAEOCHROMOCYTOMA

وهو ورم نادر في النسيج الأليف للكروم Chromaffin الذي يفرز الكاتيكولامينات وهو مسؤول عن أقل من 0.1٪ من حالات فرط ضغط الدم. وهناك قاعدة مفيدة في هذه الحالة هي 'قاعدة العشرات' وهي نسبة الخباثة حوالي 10٪، يوجد خارج الكظر (أي في مكان آخر في السلسلة الودية) في حوالي 10٪، ويكون عائلياً في حوالي 10٪.

A. المظاهر السريرية:

تعتمد المظاهر السريرية على نمط الكاتيكولامين المفرز وقد تم سرد هذه المظاهر في (الجدول 39).

قد يراجع بعض المرضى باختلاط ناجم عن فرط ضغط الدم مثل الطور المتسارع من فرط ضغط الدم أو السكتة أو احتشاء العضلة القلبية أو قصور البطين الأيسر أو اعتلال الشبكية بفرط ضغط الدم. وقد يحدث عند المرضى أحياناً نقص ضغط الدم (خاصة المرضى المصابين بالأورام المفرزة للدوبامين). قد يكون هناك مظاهر لمتلازمات عائلية تترافق مع ورم القواتم وتشمل الورام الليفي العصبي ومتلازمة فون هيبل-لينداو والأورام الغدية الصماوية المتعددة النمط II.

B. الاستقصاءات:

1. الكيميائية الحيوية:

يمكن إثبات وجود إفراز شديد من الكاتيكولامينات عن طريق قياس الهرمونات (الأدرينالين والنورأدرينالين والدوبامين) في البلازما أو قياس مستقلباتهم [مثلاً حمض الفانيليل ماندليك (VMA) والميتانفرين المقترن والنورميتانفرين] في البول. ولكن يكون إفراز الكاتيكولامينات انتيابياً عادة وقد تكون النوب أحياناً نادرة ولذلك فإن الطريقة الوحيدة لنفي وجود ورم القواتم عند المريض الذي لديه أعراض كلاسيكية هي أن يكون إطراح الكاتيكولامين سوياً في بول 24 ساعة في نفس اليوم الذي حدثت فيه الأعراض.

الجدول 39: المظاهر السريرية لورم القواتم.	
• فرط ضغط الدم (يكون انتيابياً عادة، ويحدث غالباً هبوط ضغط الدم الوضعي).	• الألم البطني، الإقياء.
• نوبات من:	• الإمساك.
الشحوب (وأحياناً البيغ Flushing).	• فقد الوزن.
الخفقان.	• عدم تحمل الغلوكوز.
التعرق.	
الصداع.	
القلق (الخوف من الموت-ذعر الموت).	

تحدث زيادة في إطراح الكاتيكولامين البولي عند المرضى المكروبين (مثلاً بعد الإصابة باحتشاء العضلة القلبية أو إجراء جراحة كبرى) كما أنه يتحرض ببعض الأدوية (وبالذات محصرات بيتا ومضادات الاكتئاب). ولهذا السبب قد يكون اختبار الكبت مفيداً. إن إفراز اللب الكظري السوي يكبت بإعطاء الأدوية التي تتداخل مع التدفق الودي مثل الكلونيدين أو البنتولينيوم Pentolinium، وإن هذه الأدوية لا تكبت الكاتيكولامينات في البلازما في حالة ورم القواتم. ويجب عدم استخدام الاختبارات المثيرة Provocative لإفراز الكاتيكولامين.

2. التوضع *Localisation*:

يتم كشف أورام القواتم عادة بإجراء التصوير المقطعي المحوسب CT للبطن (انظر الشكل 20). وقد تنشأ الصعوبة في تحديد مكان الأورام خارج الكظر. إن التصوير الومضاني Scintigraphy باستخدام الميتا-أيودو بنزيل الغوانيدين Meta-iodobenzyl guanidine (MIBG) يمكن أن يكون مفيداً حيث يتم التقاط الـــMIBG الموسوم باليود المشع من قبل كل من أورام القواتم السليمة والخبيثة. وإذا لم يكن بالإمكان تحديد توضع الورم فقد يكون من الضروري أخذ عينات وريدية انتقائية مع قياس النورأدرينالين في البلازما.

B. التدبير:

إن المعالجة الطبية ضرورية لتحضير المريض للجراحة ويفضل أن يكون ذلك لمدة 6 أسابيع على الأقل للسماح باسترداد حجم البلازما السوي. إن أكثر دواء مفيد لمواجهة الكاتيكولامينات الجائلة المرتفعة جداً هو الفينوكسي بنزامين Phenoxybenzamine وهو محصر ألفا (يعطى بجرعة 10-20 ملغ فموياً كل 6-8 ساعات) لأنه مناهض غير تنافسي بعكس البرازوسين Prazosin أو الدوكسازوسين Doxazosin. إذا أدى محصر ألفا لحدوث تسرع واضح في القلب فيمكن عندها إضافة محصر بيتا (مثل البروبرانولول) أو مناهض ألفا وبيتا معاً (مثل اللابيتالول Labetalol). يجب بلا شك إعطاء مناهض بيتا قبل مناهض ألفا لأن التضيق الوعائي الناجم عن فعالية المستقبلات ألفا الكظرية بشكل غير معاكس قد يحدث مؤدياً لارتفاع إضافي في ضغط الدم.

إن نيتروبروسايد الصوديوم والفينتولامين (مناهض ألفا قصير أمد التأثير) مفيدان أثناء الجراحة في السيطرة على نوبات ارتفاع ضغط الدم التي قد تنجم عن (تحرير) الورم أو تتحرض بالتخدير. وقد يحدث بعد الجراحة نقص ضغط الدم ويحتاج لتمديد الحجم وفي حالات نادرة قد يحتاج لتسريب النورأدرينالين. إن هذا الأمر غير شائع إذا تم تحضير المريض بالفينوكسي بنزامين لمدة 6 أسابيع على الأقل.



الشكل 20: تصوير مقطعي محوسب للبطن يظهر وجود ورم قواتم كبير أيمن (الأسهم).

فرط تنسج الكظر الخلقي
CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA

A. السببيات والمظاهر السريرية:

تؤدي العيوب في مسلك التركيب البيولوجي للكورتيزول إلى ضعف التلقيم الراجع السلبي وزيادة إفراز الـ ACTH. ثم يقوم الـ ACTH بتنبيه إنتاج الستيروئيدات حتى موقع الحصر الأنزيمي. ويؤدي هذا إلى فرط تنسج الكظر ومجموعة من المظاهر السريرية التي تعتمد على شدة ومكان العيب في التركيب البيولوجي. إن كل هذه الشذوذات الأنزيمية تورث كصفات جسدية متنحية. ولذلك فهناك فرصة 4:1 لأن يصاب شقيق الطفل أيضاً بالمرض لكن خطر تمرير المرض إلى الجيل التالي قليل.

إن أشيع عيب أنزيمي هو عوز 21–هيدروكسيلاز. ويكون هذا العيب شديداً في ثلث الحالات تقريباً ويعطي كل المظاهر المذكورة في (الشكل 21). أما في الثلثين الباقيين فلا يتأثر إفراز القشرانيات المعدنية لكن قد توجد مظاهر عوز الكورتيزول و/أو زيادة الأندروجين. قد لا تظهر أحياناً العيوب الأنزيمية الخفيفة إلا عند البلوغ حيث قد تتظاهر الإناث بانقطاع الحيض و/أو كثرة الشعر ويدعى هذا بفرط تنسج الكظر الخلقي غير الكلاسيكي أو ذو البداية المتأخرة Late-onset.

إن عيوب كل الأنزيمات الأخرى قد تم وصفها لكنها أندر بكثير. قد يؤدي كل من عوز 17–هيدروكسيلاز وعوز 11–بيتا هيدروكسيلاز لحدوث فرط ضغط الدم الناجم عن زيادة إنتاج 11–دي أوكسي كورتيكوستيرون وهو قشراني معدني.

B. الاستقصاءات:

إن المستويات العالية من 17 هيدروكسي بروجستيرون توجد في البلازما في عوز 21 هيدروكسيلاز. وقد لا يمكن في الحالات ذات البدء المتأخر إظهار هذا الأمر إلا بعد إعطاء ACTH. يجرى قياس 17–هيدروكسي بروجستيرون

بشكل روتيني في عينات بقعة الدم المأخوذة عن طريق وخز العقب عند كل الرضع خلال الأسبوع الأول من العمر وذلك لتجنب النوب المضيعة للملح في سن الرضاع. أما باقي التقييم فهو كما ذكر في قصور الكظر.

يمكن إجراء التشخيص الوراثي قبل الولادة عند أشقاء الأطفال المصابين عن طريق بزل السلى Amniocentesis أو خزعة الزغابات المشيمائية ويسمح ذلك بالوقاية من استرجال Virilisation الأجنة الإناث المصابات عن طريق إعطاء الديكساميتازون للأم.

C. التدبير:

إن الهدف من التدبير هو إعاضة الستيروئيدات القشرية الناقصة، كذلك كبت الـ ACTH وبالتالي كبت إنتاج الأندروجين الكظري. وعلى العكس من معالجة الإعاضة القشرانية السكرية في الأشكال الأخرى من عوز الكورتيزول فإنه من المعتاد إعطاء المعالجة العكسية Reverse Treatment أي إعطاء جرعة كبيرة من القشراني

زيادة الـ ACTH:
- التصبغ.
- ضخامة الكظر.
- زيادة الأندروجين الكظري.

قصور القشرانيات المعدنية:
- نوب ضياع الملح في سن الرضاع.
- ضغط الدم.

الكولسترول
البريغنينولون
البروجستيرون
21 هيدروكسيلاز
11-دي أوكسي كورتيكوستيرون
الكورتيزون
الألدوستيرون
170H بريغنينولون
170H بروجستيرون
11-دي أوكسي كورتيزول
كورتيزول
DHEA
أندروستينيديون
تستوستيرون
داي هيدر وتستوستيرون

عوز القشرانيات السكرية:
- نقص ضغط الدم.
- نقص سكر الدم.
- ضعف الاستجابة للخمج.
- ارتفاع ACTH

زيادة الأندروجين
- التذكر (ضخامة البظر، أعضاء تناسلية ملتبسة عند الإناث).
- البلوغ المبكر الكاذب.
- كثرة الشعر.
- انقطاع الحيض.
- العقم.

القشرانيات السكرية
القشرانيات المعدنية
الأندروجينات
البروجسترون

الشكل 21: تظاهرات فرط تنسج الكظر الناجم عن عوز 21- هيدروكسيلاز. يؤدي الحصر الأنزيمي إلى عوز الهرمونات بعد موقع الحصر (القشرانيات السكرية والقشرانيات المعدنية، راجع الجدول 36 وضعف كبت الـ ACTH بالتلقيم الراجع السلبي مما يؤدي إلى تراكم طلائع الهرمونات قبل مكان الحصر وهذه الطلائع تسلك سبيل التركيب البيولوجي للأندروجين الكظري. إن شدة الطفرة في جين الـ 21 هيدروكسيلاز (21OHase) هي التي تحدد أي المظاهر سوف تحدث. إن المرضى الأشد إصابة (الشكل الكلاسيكي) يتظاهرون في سن الرضاع (ضياع الملح عند الأولاد والأعضاء التناسلية الملتبسة عند البنات)، أما المرضى الأقل إصابة (الشكل ذو البداية المتأخرة) فيتظاهرون بعد البلوغ (كثرة الشعر عند النساء). (DHEA = دي هيدرو إيبي أندروستيرون).

السكري التركيبي طويل أمد التأثير قبل الذهاب للنوم لكبت ذروة الـ ACTH في الصباح الباكر وإعطاء جرعة أصغر في الصباح. إن التوازن الدقيق أمر مطلوب بين الكبت الكافي للأندروجين الكظري الزائد والإعاضة الزائدة للقشراني السكري المؤدية إلى مظاهر متلازمة كوشينغ. وتعتبر سرعة النمو عند الأطفال أفضل قياس لأن الإعاضة الناقصة أو الإعاضة الزائدة للقشرانيات السكرية سوف تؤدي إلى تثبيط النمو. أما عند البالغين فإن المظاهر السريرية (الدورة الحيضية، كثرة الشعر، كسب الوزن، ضغط الدم) والمظاهر الكيميائية الحيوية (فعالية رينين البلازما ومستويات 17-هيدروكسي بروجسترون) تعطي مرشداً للمعالجة.

قد لا يحتاج المرضى المصابون بعوز 21 هيدروكسيلاز ذي البداية المتأخرة إلى إعاضة الستيروئيدات القشرية. وإذا كانت كثرة الشعر هي المشكلة الرئيسية فإن المعالجة المضادة للأندروجين قد تكون فعالة.

قضايا عند المسنين:
الغدتان الكظريتان.
• يكون تظاهر المرض الكظري مخاتلاً غالباً وقد يكون من الصعب تشخيصه عند المرضى الكهول المصابين بأمراض متعددة.
• تكون المعالجة المضادة للالتهاب بالقشرانيات السكرية ذات خطورة خاصة عند المرضى المسنين لأنهم يكونون مثبطي المناعة نسبياً وعرضة لتخلخل العظام وفرط سكر الدم... الخ.
• إن نقص المطاوعة للمعالجة بالقشراني السكري إضافة إلى زيادة انتشار المرض 'المكرب Stressful' في الكهولة يزيدان خطر النوب الكظرية. وإن الشرح الدقيق عن المعالجة والتزويد ببطاقة الستيرويد و/أو سوار التنبيه الطبي أمران هامان.

الجهاز الصماوي للبنكرياس والسبيل المعدي المعوي
THE ENDOCRINE PANCREAS AND GASTROINTESTINAL TRACT

تفرز سلسلة من الهرمونات من خلايا متوزعة في كامل الجهاز المعدي المعوي والبنكرياس. وقد تم وصف التشريح الوظيفي في الفصلين 15 و 17. أما أمراض هذه الهرمونات فتم سردها في (الجدول 40). وهي مسؤولة عن حالة واحدة شائعة جداً هي الداء السكري ومجموعة قليلة من الحالات النادرة. تم مناقشة الداء السكري بالتفصيل في الفصل 15. كما تم مناقشة الأورام البنكرياسية الأخرى بما فيها الورم الغاستريني Gastrinoma (المسبب لمتلازمة زولنجر-إليسون) والأورام الغدية الصماوية العصبية المسببة للإسهال (مثل الفيبوما Vipom) في الفصل 17. إن أشيع ورم إفرازي في السبيل المعدي المعوي خارج البنكرياس هو الورم السرطاوي Carcinoid Syndrome والذي تم أيضاً مناقشته في فصل أمراض جهاز الهضم والبنكرياس.

الجدول 40: تصنيف الأمراض الغدية الصماوية في البنكرياس والسبيل المعدي المعوي.		
	الأولي	الثانوي
زيادة الهرمون	الورم الجزيري Insulinoma. الورم الغاسترينى (متلازمة زولنجر-أليسون). الورم السرطاوي (إفراز 5-هيدروكسى تربتامين (5-HT، السيروتونين الخ). الورم الغلوكاغونى. الفيبوما Vipoma. الورم السوماتوستاتينى.	فرط غاسترين الدم مع فقد حمض المعدة.
عوز الهرمون	الداء السكرى.	
فرط التحسس للهرمون	نادر، مثل ضخامة النهايات الكاذبة.	
المقاومة للهرمون	متلازمات المقاومة للأنسولين (مثل النمط 2 من الداء السكرى، الحثل الشحمى، مرض سحنة الجنى Leprechaunism).	
الأورام غير الوظيفية	سرطانة البنكرياس.	

التظاهرات الرئيسية لأمراض البنكرياس الغدية الصماوية
MAJOR MANIFESTATIONS OF THE DISEASE OF THE ENDOCRINE PANCREAS

نقص سكر الدم العفوي SPONTANEOUS HYPOGLYCAEMIA:

إن أشيع ما يشاهد نقص سكر الدم كتأثير جانبي للمعالجة بالأنسولين أو أدوية السلفونيل يوريا عند المرضى المصابين بالداء السكري. وعند المريض السكري فإن أفضل تعريف لنقص سكر الدم هو غلوكوز البلازما الذي يقل عن 3.5 ملمول/ل. ومع ذلك على العكس من الاعتقاد الشائع ولأغراض عملية فإن نقص سكر الدم لا يحدث عند المرضى السكريين إلا إذا كانوا يتناولون هذه المعالجات وبصرف النظر عن المرضى المصابين بالتسمم الكحولي فإن نقص سكر الدم نادر عند المرضى غير السكريين. يعرّف نقص سكر الدم عند المرضى غير السكريين بأنه غلوكوز البلازما الذي يقل عن 2.2 ملمول/ل رغم أن غلوكوز البلازما الذي يقل عن 2.5 ملمول/ل قد يكون مرضياً في بعض الأحيان.

يظهر (الشكل 22) أسباب نقص سكر الدم العفوي. وفي كل هذه الحالات فإن نقص سكر الدم يتفاقم بالصيام. يمكن تصنيف الأسباب بناء على تراكيز الأنسولين الجائل و/أو الببتيد-C. إن كشف الأنسولين في البلازما مع وجود تركيز للغلوكوز يقل عن 2.5 ملمول/ل هو أمر مرضي، ويشير إما إلى إعطاء الأنسولين خارجي المنشأ أو وجود مصدر غير ملائم للأنسولين داخلي المنشأ. إن نقص سكر الدم بغياب الأنسولين أو أي عامل شبيه

بالأنسولين في الدم يشير إلى ضعف استحداث السكر و/أو ضعف توافر الغلوكوز من الغليكوجين في الكبد. وأشيع سبب لذلك هو تثبيط أنزيمات استحداث السكر بواسطة الكحول.

قد يحدث نقص سكر الدم أيضاً دون صيام كجزء من متلازمة الإغراق Dumping Syndrome عند المرضى الذين أجري لهم جراحة معدية سابقة، حيث يحدث عند هؤلاء المرضى امتصاص سريع للكربوهيدرات الفموية في الأمعاء الدقيقة ويعتقد أن ذلك يحرض إفراز سريع غير ملائم للأنسولين. ومع ذلك فإنه يعتقد الآن أن هناك آلية أكثر أهمية مسؤولة عن أعراض الإغراق وهي التأثير التناضحي Osmotic للنقل السريع للكربوهيدرات الفموية إلى الأمعاء الدقيقة. وعلى كل فإن حدوث نقص سكر الدم في متلازمة الإغراق أمر مثار تساؤل.

وبشكل مشابه فإن نقص سكر الدم الارتكاسي Reactive كان يشخص في وقت من الأوقات بشكل شائع عند المرضى الذين يذكرون حدوث أعراض تالية للأكل Post-Prandial تشمل التعرق والدوار Headedness والنوام Lethargy، وعند بعض هؤلاء المرضى يهبط غلوكوز البلازما دون 3 ملمول/ل أثناء اختبار تحمل الغلوكوز. ومع ذلك فإن هذا الأمر يحدث أحياناً عند الأشخاص الأصحاء الذين يجرى لهم اختبار تحمل الغلوكوز كما أنه لا يتنبأ بالأعراض بشكل جيد.

A. المظاهر السريرية:

يراجع المرضى عادة العيادات الخارجية بقصة نوب غير مفسرة أو يتظاهرون بحالة إسعافية حادة على شكل اختلاجات أو وهط Collapse أو تخليط.

تم وصف المظاهر السريرية في المقطع الخاص بنقص سكر الدم المحرض بالإنسولين في الصفحة 31. وكما هو الحال عند المرضى السكريين المعالجين بالأنسولين الذين يعانون من نقص سكر الدم المتكرر فإن المرضى المصابين بنقص سكر الدم العفوي المزمن لديهم غالباً استجابات مستقلة واهنة وقد يتظاهرون بمجموعة واسعة من مظاهر الاعتلال العصبي بنقص السكر Neuroglycopenia بما فيها السلوك الغريب والاختلاجات. إن الأعراض نوبية Episodic في كل الحالات تقريباً وإن الأسئلة الرئيسية تشمل الاستفسار عما إذا كانت هذه النوب أكثر تواتراً في الصيام أو الجهد وفيما إذا كانت تتحسن بتناول الكربوهيدرات النقية Refined.

B. الاستقصاءات:

1. تأكيد التشخيص:

يتم تأكيد نقص سكر الدم عندما يكون تركيز غلوكوز البلازما الوريدي أقل من 2.2 ملمول/ل، أما القيم بين 2.2-2.5 ملمول/ل مع وجود الأعراض فيمكن أن تعتبر مرضية أيضاً.

في حال التظاهر الحاد يتم عادة وقبل أي شيء اختبار نقص سكر الدم المشتبه بواسطة شرائط غلوكوز الدم الشعري والقياسات الأوتوماتيكية المستخدمة في مراقبة ضبط سكر الدم عند المرضى السكريين. ولكن رغم أن هذه الاختبارات كافية لنفي نقص سكر الدم في حال وجود الأعراض فإنها لا تثبت وجود نقص سكر الدم لأنها غير دقيقة إلى درجة كافية في المجال الخاص بنقص سكر الدم. كذلك فإن تراكيز غلوكوز كامل الدم الشعري

تكون أقل بـ 15٪ من تراكيز غلوكوز البلازما. يجب عند المرضى الذين لا يعرف أنهم يتعالجون بالأنسولين أو بالسلفونيل يوريا إثبات نقص سكر الدم دوماً قبل إعطاء المعالجة وذلك عن طريق قياس الغلوكوز بشكل نظامي في المخبر في عينة من الدم الوريدي أو الشعري، كما يجب في نفس الوقت أيضاً أخذ عينة دموية وتبريدها مباشرة بالثلج وتثفيلها بسرعة من أجل قياس مستوى الأنسولين والببتيد C لاحقاً، وإن كان مناسباً قياس مستوى السلفونيل يوريا أيضاً. إن أخذ هذه العينات خلال التظاهر الحاد يمنع من إجراء الاختبارات الديناميكية غير الضرورية لاحقاً وهو ذو أهمية طبية قانونية في الحالات التي يشتبه فيها بالتسمم.

أما عند المرضى الذين لديهم قصة مزمنة فإن نفس عينات الدم يجب أن تؤخذ أثناء نوبة الأعراض الوصفية. يمكن تحريض نقص سكر الدم عن طريق الصيام (إما طوال الليل أو بشكل نادر لمدة تصل إلى 72 ساعة).



الشكل 22: التشخيص التفريقي لنقص سكر الدم العفوي. * إن غلوكوز البلازما بين 2.2-2.5 ملمول/ل مع وجود مستوى من الأنسولين غير قابل للكشف ودون وجود أعراض هو على الأرجح أمر طبيعي، أما إذا كان مستوى الأنسولين قابلاً للكشف و/أو الأعراض موجودة فإنه يعتبر على الأرجح مرضياً كما هو الحال في غلوكوز البلازما الذي يقل عن 2.2 ملمول/ل.

إن اختبار كبت الببتيد-C (يشمل قياس الببتيد -C أثناء نقص سكر الدم المحرض بالأنسولين) قد يكون مفيداً في حال الاشتباه بوجود الورم الجزيري Insulinoma.

وعند المرضى الذين يشتبه بإصابتهم بمتلازمة الإغراق أو نقص سكر الدم الارتكاسي فإن اختبارات تحمل الغلوكوز الفموي لم تعد تعتبر مفيدة (راجع سابقاً). ومن المناسب أحياناً قياس غلوكوز البلازما بعد اختبار الوجبة النظامي.

2. الاختبارات الأخرى:

تعتمد الاختبارات الأخرى على السبب المشتبه (انظر الشكل 22). يكون الورم الجزيري في البنكرياس صغيراً عادةً (قطره أقل من 5 ملم) لكن يمكن أن يكشف غالباً بالتصوير المقطعي المحوسب CT أو المرنان MRI أو بواسطة فائق الصوت عبر التنظير الباطني أو تنظير البطن. ويجب أن يشمل التحري الكبد أيضاً لأن حوالي 10٪ من أورام الجزيرات تكون خبيثة.

C. التدبير:

يجب في حالة نقص سكر الدم الحاد إعطاء المعالجة حالما يتم الحصول على عينات الدم. إن الدكستروز 50٪ بمقدار 30-50 مل وريدياً فعال على المدى القصير ويجب أن يتبعه عند الشفاء إعطاء الكربوهيدرات الفموية.

قد يكون تسريب الدكستروز المستمر ضرورياً خاصة في حالة التسمم بالسلفونيل يوريا. إن إعطاء الغلوكاغون بمقدار 1 ملغ عضلياً ينبه تحرير الغلوكوز الكبدي لكنه غير فعال في حالة نقص سكر الدم منخفض الأنسولين.

يمكن علاج نقص سكر الدم المتكرر المزمن في حالة الأورام المفرزة للأنسولين عن طريق القوت (تناول الكربوهيدرات الفموية بشكل منتظم) إضافة إلى مثبطات إفراز الأنسولين (الديازوكسيد أو المدرات الثيازيدية أو مضاهئات السوماتوستاتين). ويتم عادة قطع Resect الأورام الجزيرية Insulinomas.

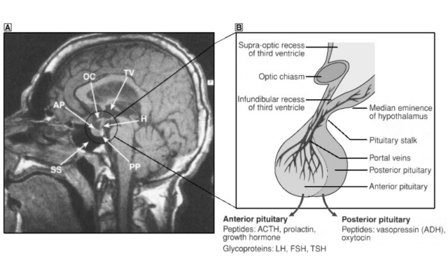
الوطاء والغدة النخامية
THE HYPOTHALAMUS AND THE PITUITARY GLAND

إن أمراض الوطاء والنخامية نادرة ويبلغ الحدوث السنوي حوالي 1 :50000 وتشخص هذه الأمراض عادة عند المرضى الذين يتظاهرون بمتلازمة كلاسيكية ناجمة عن زيادة الهرمون (مثلاً ضخامة النهايات أو الورم البرولاكتيني) أو نقص الهرمون (مثلاً قصور النخامية أو قصور الغدد التناسلية الثانوي المعزول أو قصور الكظر) أو آفة شاغلة للحيز (الصداع و/أو اضطراب الرؤية). تلعب النخامية دوراً مركزياً في عدة محاور غدية صماوية رئيسية ولذلك فإن الاستقصاءات والمعالجة يشملان عدة غدد أخرى. يمكن للقارئ الاستفادة من القسم التالي جزئياً لمراجعة اضطرابات كل غدة من الغدد التي تم وصفها سابقاً.

التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا والاستقصاءات
FUNCTIONAL ANATOMY, PHYSIOLOGY AND INVESTIGATIONS

يظهر (الشكل 23) تشريح النخامية، أما وظائفها الكثيرة فهي مبينة في الشكل 2. تقع الغدة النخامية ضمن السرج التركي Sella Turcica الذي يحيط بها ويغطيها من الأعلى طية من الأم الجافية هي الحاجز السرجي Diaphragma Sella ويتوضع تحتها الجيبين الهوائيين الوتديين Sphenoid وإلى الأعلى منها يتوضع التصالب البصري Optic Chiasm. تكون الجيوب الكهفية إلى الوحشي من الحفرة النخامية وهي تحوي على الأعصاب القحفية الثالث والرابع والسادس والشريانين السباتيين الباطنيين. تتألف الغدة من فصين هما الفص الأمامي والفص الخلفي وتتصل مع الوطاء بواسطة السويقة القمعية Infundibular Stalk التي تحتوي على الأوعية البابية التي تنقل الدم من البارزة المتوسطة للوطاء إلى الفص الأمامي كما تحوي الألياف العصبية التي تذهب إلى الفص الخلفي.

يظهر (الجدول 41) تصنيف أمراض النخامية والوطاء. إن أشيع اضطراب على الإطلاق هو الورم الغدي السليم في الغدة النخامية الأمامية. قد تترافق أورام النخامية من أي حجم مع فرط الإفراز Hypersecretion (الأكثر شيوعاً إفراز البرولاكتين أو هرمون النمو). وتترافق الأورام الكبيرة مع اختلاطات ميكانيكية موضعية و/أو فرط الإفراز (لأي هرمون من النخامية الأمامية).



الشكل 23: العلاقات التشريحية ووظيفة الغدة النخامية والوطاء. راجع أيضاً الشكل 2. **A**: المرنان MRI (SS = الجيب الوتدي، AP = النخامية الأمامية، OC = التصالب البصري، TV = البطين الثالث، H = الوطاء، PP = النخامية الخلفية). **B**: صورة مقربة للمنطقة المركزية من صورة المرنان.

الجدول 41: تصنيف أمراض النخامية والوطاء.		
	الأولي	الثانوي
فرط الهرمون:		
النخامية الأمامية:	الورم البرولاكتيني. ضخامة النهايات. متلازمة كوشينغ. أورام الـ FSH و LH و TSH (نادرة).	فرط برولاكتين الدم الناجم عن انقطاع الاتصال.
الوطاء والنخامية الخلفية:	متلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار (SIADH).	
عوز الهرمون:		
النخامية الأمامية:	قصور النخامية.	مثال عوز GnRH (متلازمة كالمان).
الوطاء والنخامية الخلفية:	البوالة التفهة القحفية.	
فرط التحسس للهرمون.	–	–
المقاومة للهرمون:	المقاومة لهرمون النمو (قزامة لارون). البوالة التفهة كلوية المنشأ.	
الأورام غير الوظيفية:	الورم الغدي النخامي. الورم القحفي البلعومي. الأورام الانتقالية.	

الاستقصاءات:

رغم أن المرض النخامي يتظاهر بمظاهر متنوعة (انظر لاحقاً) فإن مقاربة المريض متماثلة في كل الحالات. تم وصف التقييم السريري لاحقاً. أما الاستقصاءات فقد تم ذكرها في (الجدول 42).

1. الغدة النخامية الأمامية:

إن الاختبارات الخاصة بزيادة الهرمون تختلف حسب الهرمون المشتبه. على سبيل المثال لا يفرز البرولاكتين بطريقة نبضية كما أنه يرتفع في حالة الكرب النفسي الهام. وبافتراض أن المريض لم يتعرض للكرب الناجم عن بزل الوريد فإن القياس العشوائي لبرولاكتين المصل كاف لتشخيص فرط برولاكتين الدم. وعلى العكس فإن هرمون النمو يفرز بطريقة نبضية Pulsatile وإن المستوى العالي في عينة عشوائية لا يثبت تشخيص ضخامة النهايات، ولا يتم تأكيد التشخيص إلا عندما يفشل كبت هرمون النمو (بواسطة الزيادة في عامل النمو -1 الشبيه بالأنسولين المحرضة بالأنسولين) أثناء اختبار تحمل الغلوكوز الفموي. وبشكل مماثل فإن قياس كورتيزول البلازما العشوائي عند الاشتباه بداء كوشينغ المعتمد على الـ ACTH لا يعوّل عليه ويتم التشخيص عادة باختبار الكبت بالديكساميتازون.

الجدول 42: استقصاء المرضى المصابين بمرض نخامي ووطائي.

كشف قصور النخامية:

عـوز الـ ACTH:

- اختبار التنبيه بالـACTH القصير (راجع الجدول 37).
- إذا لم يكن تفسير اختبار التنبيه بالـ ACTH القصير مؤكداً (مثلاً في حالة التظاهر الحاد) عندها فقط يجرى اختبار تحمل الأنسولين (انظر الجدول 47).

عوز LH / FSH:

- عند الذكر يتم قياس تستوستيرون المصل و FSH و LH في عينة عشوائية.
- عند النساء قبل الإياس. استفسر عن وجود دورات حيضية منتظمة.
- عند النساء بعد الإياس، قياس LH و FSH في المصل في عينة عشوائية (سـ تكون الـ FSH في الحالة السوية أكثر من 30 ملي وحدة/ل).

عوز الـــ TSH:

- قياس ثيروكسين المصل العشوائي.
- لاحـظ أن الـــ TSH يكون غالباً قابلاً للكشف في المرض النخامي بسبب الأشكال المتماثلة Isoforms الخاملة في الدم.

عوز هرمون النمو:

(لا يتم استقصاؤه إلا إذا كان من المتوقع إعطاء معالجة الإعاضة بهرمون النمو راجع الصفحة 210).

- يقاس مباشرة بعد الجهد.
- فكر في اختبارات التنبيه الأخرى (راجع الجدول 46 في الصفحة 208).

البوالة التفهة القحفية:

(لا يتم استقصاؤها إلا عند المريض الذي يشتكي من البوال/ العطاش اللذين قد يخفيهما عوز ACTH أو عوز TSH).

- لا بد من نفي باقي الأسباب عن طريق قياسات الغلوكوز والبوتاسيوم والكالسيوم في الدم.
- اختبار الحرمان من الماء (راجع الجدول 53 في الصفحة 223) أو اختبار تسريب المحلول الملحي 5٪.

كشف زيادة الهرمون:

- قياس برولاكتين المصل العشوائي.
- يتم استقصاء ضخامة النهايات (اختبار تحمل الغلوكوز) أو متلازمة كوشينغ إذا وجدت المظاهر السريرية.

تأكيد التشريح والتشخيص:

- فكر في فحص الساحة البصرية.
- تصوير النخامية والوطاء بواسطة المرنان أو التصوير المقطعي المحوسب.

كذلك تختلف وسائل اختبار قصور النخامية بين الهرمونات المختلفة. ومن الاختبارات الشائعة التي ما زالت تستخدم في بعض المراكز الإعطاء المتزامن للهرمون المحرر لموجهة الدريقة (TRH) والهرمون المحرر لموجهة الغدد التناسلية (GnRH) والأنسولين (لتحريض الكرب الناجم عن نقص سكر الدم وبالتالي تنبيه الـــACTH وهرمون النمو). وإن هذا الإجراء يحمل في طياته الخطورة وهناك دليل على أن تقييم الغدد المستهدفة من أجل معظم هذه الهرمونات يعطي نتائج موثوقة مماثلة. تم ذكر تفاصيل كل اختبار سابقاً في المقاطع الخاصة بكل غدة وكذلك ذكرت في (الجدول 42).

إن الانضغاط الموضعي بورم نخامي كبير يؤدي غالباً إلى انضغاط السبيل البصري، وتكون النتيجة خللاً في الساحة البصرية يمكن إظهاره باللوحات البصرية النظامية (لوحة قياس مجال البصر لغولدمان Goldman s Perimetry Chart). إن صورة الغدة النخامية بواسطة المرنان MRI تظهر شذوذات الحفرة النخامية في نسبة

تصل إلى 10٪ من المرضى متوسطي العمر. ولهذا يجب ألا تجرى إلا إذا كان هناك شذوذ كيميائي حيوي واضح أو عند المرضى الذين يتظاهرون بمظاهر سريرية للورم النخامي (انظر لاحقاً). أما التصوير الوظيفي Functional Imaging (مثلاً بواسطة الأوكتريوتيد الموسوم، وهو مضاهئ للسوماتوستاتين) فنادراً ما يستخدم.

تجرى الخزعة الجراحية عادة كجزء من العملية الجراحية العلاجية فقط. ويمكن للتلوين التقليدي أن يميز الأورام النخامية إلى الكارهة للون Chromophobe أو الأليفة للحمض Acidophil أو الأليفة للأساس Basophil. تترافق الأورام المحبة للحمض بشكل كلاسيكي مع زيادة إفراز هرمون النمو أو البرولاكتين أما الأورام المحبة للأساس فتترافق مع فرط إفراز الـــACTH، وتكون الأورام الكارهة للون أوراماً غير وظيفية، ومع ذلك فإن العديد من الأورام الكارهة للون تترافق مع زيادة الهرمونات.

وتعتبر الكيمياء النسيجية المناعية Immunohistochemistry باستخدام مضادات مصلية Antisera موجهة ضد هرمونات النخامية هي الأكثر فائدة في التعرف على الهرمون (الهرمونات) الذي يفرز من الخلايا النخامية النوعية. ومن غير الممكن لعلم النسج أن يعين الأورام النخامية النادرة التي تعاود النمو بسرعة وتغزو البنيات الموضعية.

2. النخامية الخلفية والوطاء:

إن المرضى المصابين بمرض وطائي معرضون لخطر حدوث خلل وظيفة النخامية الأمامية ويحتاجون للتقييم كما ذكر سابقاً. إضافة لذلك قد يكون عند هؤلاء المرضى خلل في وظيفة النخامية الخلفية. لاحظ أن النخامية الخلفية نادراً ما تصاب بأورام النخامية ويحدث خلل وظيفتها غالباً بعد جراحة النخامية. وفي الممارسة فإن وظيفة النخامية الخلفية الوحيدة التي تحتاج إلى الاستقصاء هي عوز الفازوبريسين الذي يؤدي إلى البوالة التفهة.

التظاهرات الرئيسية للمرض الوطائي والنخامي
MAJOR MANIFESTATIONS OF HYPOTHALAMIC AND PITUITARY DISEASE

إن طرق تظاهر المرض النخامي والوطائي مبينة في (الجدول 43). يجب تقييم كل المرضى سريرياً كما في (الشكل 24) وكيميائياً حيوياً كما في (الجدول 42). تتظاهر النساء الشابات المصابات بمرض نخامي بشكل شائع بانقطاع الحيض الثانوي أو ثر اللبن (في فرط برولاكتين الدم). أما النساء بعد سن الإياس والرجال من كل الأعمار فإنهم أقل احتمالاً لأن يشتكوا من أعراض قصور الغدد التناسلية ولذلك من الشائع أن يتظاهروا بشكل متأخر بأورام كبيرة تسبب عيوباً في الساحة البصرية.

I. قصور النخامية HYPOPITUITARISM:

يدل قصور النخامية على وجود عوز مشترك في أي من هرمونات النخامية الأمامية وتشمل الأسباب أي مرض في النخامية أو في الوطاء كما هو مبين في (الجدول 44).

الجدول 43: الشكاوى الشائعة في المرض الوطائي/ النخامي.

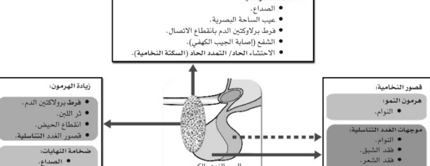
(راجع الشكل 24).

التظاهرات المزمنة:

- انقطاع الحيض الثانوي.
- ثر اللبن.
- عيب الساحة البصرية.
- موجودة عرضية على الصورة الشعاعية أو الصورة المقطعية المحوسبة CT للجمجمة التي أجريت لسبب آخر.
- تشخيص واضح لضخامة النهايات أو متلازمة كوشينغ.
- القامة القصيرة.
- خلل الوظيفة الجنسية/ العقم.
- التعب غير المفسر (قصور النخامية).

التظاهرات الحادة:

- السكتة النخامية (الصداع، إصابة الجيب الكهفي مع الشفع، خلل الوظيفة البصرية، قصور النخامية).
- قصور الكظر (الصدمة التي تثار بمرض عارض).



الشكل 24: الأعراض والعلامات الشائعة عند مريض يشتبه بإصابته بمرض نخامي.

الجدول 44: أسباب قصور النخامية.

مكان الآفة	الأعواز الشائعة/الأسباب	الأعواز النادرة/الأسباب
الوطاء:		
المكتسبة	الورم القحفى البلعومى. أذية الرأس. الجراحة. المعالجة الشعاعية.	الساركويد. التدرن. كثرة المنسجات بخلية لانغرهانس. الورم الأولى أو الثانوى. الإفرنجى. التهاب الدماغ.
الخلقية	GnRH (متلازمة كالمان). GHRH.	TRH. CRH.
النخامية:		
البنيوية	ورم النخامية. الجراحة. المعالجة الشعاعية. أذية الرأس. الورم السحائي الموضعي.	الورم الثانوى. التنخر بعد الوضع (متلازمة شيهان). المناعى الذاتى. النزف (السكتة). داء ترسب الأصبغة الدموية.
الوظيفية	القمه العصابى. سوء التغذية.	

A. المظاهر السريرية:

إن تظاهر الأعراض متنوع بشكل كبير ويعتمد على الآفة المستبطنة. فالعيوب الخلقية في الوطاء تتظاهر عادة بالقامة القصيرة. يحدث مع ترقي الآفات في النخامية فقد لإفراز الهرمونات النخامية بتسلسل مميز، ويكون إفراز هرمون النمو هو أبكر الهرمونات التي تفقد غالباً. ويؤدي ذلك عند البالغين إلى النوام Lethargy والضعف العضلي وزيادة الكتلة الدهنية لكن هذه المظاهر لا تكون واضحة إذا كانت معزولة. بعد ذلك يضعف إفراز موجهات الغدد التناسلية (LH و FSH) ويحدث عند الذكور فقد الشبق Libido والعنانة ويحدث عند الإناث ندرة الطموث أو انقطاع الحيض. وقد يحدث عند الذكور في مرحلة متأخرة التثدي ونقص عدد مرات الحلاقة. يصبح شعر الإبط وشعر العانة في كلا الجنسين في النهاية خفيفاً أو حتى غائباً. ويصبح الجلد بشكل مميز مجعّداً Wrinkled وأكثر نعومة.

إن الهرمون التالي الذي يفقد عادة هو الـACTH ويؤدي ذلك إلى أعراض عوز الكورتيزول. وعلى العكس من قصور الكظر الأولي فإن وظيفة الطبقة الكبيبية المعتمدة على الأنجيوتنسين II لا تفقد ولذلك يحافظ إفراز الألدوستيرون على مستوى سوي من البوتاسيوم في البلازما. لكن قد يكون هناك نقص ضغط الدم الوضعي ونقص صوديوم الدم بالتمديد Dilutional **وذلك لثلاثة أسباب:**

- فشل التضيق الوعائي بغياب الكورتيزول مما يؤدي إلى تجمع الدم في الساقين عند الوقوف.
- يتعزز تحرر الهرمون المضاد للإدرار (ADH) بنقص ضغط الدم وعوز الكورتيزول.
- إن الكورتيزول ضروري لإطراح الماء في الحالة السوية من الكلية.

الجدول 45: السبات عند المريض المصاب بقصور النخامية.		
السبب المحتمل	القياس	الآلية
نقص سكر الدم	غلوكوز الدم، الأنسولين والكورتيزول وهرمون النمو.	فقد هرمون النمو والكورتيزول مما يسبب زيادة التحسس للأنسولين.
التسمم المائي	الصوديوم والبوتاسيوم واليوريا في البلازما- كلها تكون منخفضة.	الكورتيزول والثيروكسين الضروريان لإطراح الماء عبر الكلية.
انخفاض الحرارة	درجة الحرارة الشرجية.	قصور الدرقية.

وعلى العكس من التصبغ في داء أديسون يلاحظ وجود درجة واضحة من الشحوب عادة، وذلك بشكل رئيسي بسبب فقد تنبيه الخلايا الميلانينية بواسطة الهرمون المنمّي للشحم - بيتاβ-Lipotrophic Hormone (β-LPH)، وهو شدفة من ببتيد طليعة الـACTH) في الجلد.

وأخيراً يفقد إفراز الـTSH مع حدوث قصور درقية ثانوي تال، ويساهم ذلك أكثر في الخمول Apathy وعدم تحمل البرودة. وعلى العكس من قصور الدرقية الأولي لا تشاهد في هذه الحالة الوذمة المخاطية الصريحة.

إن بداية كل الأعراض السابقة تكون مخاتلة بشكل شائع. وقد يتظاهر المرضى في بعض الأحيان بمرض شديد مع قصور قشر الكظر وغالباً ما يثار ذلك بخمج خفيف أو بأذية. إن قصور النخامية الشديد غير المعالج يؤدي في النهاية إلى السبات (راجع الجدول 45).

B. الاستقصاءات:

يظهر (الجدول 42) في خطة استقصاء المرض النخامي. إن الأولوية عند الشخص المريض بشدة هي تشخيص وعلاج عوز الكورتيزول، ويمكن إجراء باقي الاختبارات لاحقاً. تم وصف الاختبارات الديناميكية النوعية لتشخيص العوز الهرموني في الجدولين 37 (ACTH) و 46 (هرمون النمو). ونادراً ما نحتاج إلى إجراء اختبارات كيميائية حيوية أكثر تخصصاً مثل اختبارات تحمل الأنسولين (راجع الجدول 47) واختبارات GnRH و TRH. يجب أن يجرى المرنان MRI أو التصوير المقطعي المحوسب CT عند كل المرضى الذين لديهم دليل كيميائي حيوي على عوز الهرمون النخامي وذلك لكشف أورام النخامية أو الوطاء.

C. التدبير:

إن معالجة المرضى المعتلين بشدة مشابهة للمعالجة التي وصفت في قصور قشر الكظر ماعدا أن نفاد Depletion الصوديوم ليس مكوناً هاماً حتى يصحّح. تم وصف معالجات الإعاضة الهرمونية المزمنة لاحقاً. حالما يتم تأكيد سبب قصور النخامية فإن المعالجة النوعية (مثلاً الورم الغدي الكبير في النخامية) قد تكون ضرورية.

الجدول 46: اختبارات إفراز هرمون النمو.

إن مستويات هرمون النمو غير قابلة للكشف بشكل شائع لذلك فإن الاختيار من مجموعة اختبارات التنبيه أمر ضروري:

- بعد ساعة واحدة من النوم.
- أخذ عينات متكررة أثناء النوم.
- بعد الجهد.
- نقص سكر الدم المحرض بالأنسولين.
- الأرجنين.

لاحظ أنه عند المرضى قبل البلوغ لا بد من التحضير بالستيرويد الجنسي قبل إجراء اختبارات التنبيه.

الجدول 47: اختبار تحمل الأنسولين.
الاستخدام: • تقييم المحور الوطائي – النخامي – الكظري. • تقييم عوز هرمون النمو. • يستطب عندما يوجد شك في أحد الاختبارات المذكورة سابقاً. • يجرى عادة في مراكز متخصصة خاصة عند الأطفال. • يجب أن يتوافر الغلوكوز الوريدي والهيدروكورتيزون من أجل الإنعاش.
مضادات الاستطباب: • داء القلب الإقفاري. • الصرع. • قصور النخامية الشديد (مستوى كورتيزول البلازما في الساعة 8 صباحاً أقل من 180 نانومول/ل).
الجرعة: يعطى الأنسولين الذوّاب وريدياً بجرعة 0.15 وحدة/كغ من وزن الجسم.
الهدف: • إحداث نقص سكر دم كاف (علامات الاعتلال العصبي بنقص السكر – تسرع القلب والتعرق– مع مستوى غلوكوز الدم دون 2.2 ململ/ل).
العينات الدموية: • تؤخذ عينات دموية لقياس غلوكوز الدم والكورتيزول وهرمون النمو في البلازما وذلك في الدقائق 0، 30، 45، 60، 90، 120.
النتائج: • هرمون النمو عند الأشخاص السليمين أكثر من 20 ملي وحدة/ل. • الكورتيزول عند الأشخاص السليمين أكثر من 550 نانومول/ل.

1. *إعاضة الكورتيزول:*

يجب إعطاء الهيدروكورتيزون (وهو اسم آخر للكورتيزول) إذا وجد عوز الـACTH، وقد تم وصف الجرعات المناسبة في قسم المرض الكظري. أما إعاضة القشرانيات المعدنية فليست ضرورية.

2. *إعاضة هرمون الدرقية:*

يجب إعطاء الثيروكسين 0.1–0.15 ملغ مرة واحدة يومياً، وعلى العكس من قصور الدرقية الأولي فإن قياس TSH لا يساعد على ضبط جرعة الإعاضة لأن المرضى المصابين بقصور النخامية يفرزون غالباً البروتينات السكرية التي تقاس بمقايسات الـTSH لكنها ليست فعالة بيولوجياً. إن الهدف من المعالجة هو الحفاظ على الـT4 المصلي على الحد الأعلى من المجال المرجعي. وهذا أمر ضروري لضمان وجود مستويات كافية من ثلاثي يودوتيرونين (T3) وهو الهرمون الفعال في النسج المستهدفة، لأن كل الـT3 عند هؤلاء المرضى يشتق من T4 الجائل ولا يفرز من الغدة الدرقية.

إن إعطاء معالجة الإعاضة الدرقية للمرضى المصابين بقصور الكظر دون إعطاء المعالجة القشرانية السكرية أولاً أمر خطير قد يؤدي إلى إثارة نوبة كظرية.

3. إعاضة الهرمون الجنسي:

تستطب إعاضة الهرمون الجنسي إذا وجد قصور الغدد التناسلية عند الرجال من أي عمر كان وعند النساء قبل الإياس وذلك لاستعادة الوظيفة الجنسية السوية والوقاية من تخلخل العظام.

4. إعاضة هرمون النمو:

يعطى هرمون النمو يومياً عن طريق الحقن الذاتي تحت الجلد للمرضى الصغار المصابين بعوز هرمون النمو أو الفشل الكلوي أو متلازمة تورنر لمساعدتهم على الوصول إلى نموهم المحتمل. كان يتم حتى فترة قريبة إيقاف هرمون النمو حالما تلتحم مشاشات العظام ولم يكن يعطى للبالغين. من جهة أخرى رغم أن البالغين المصابين بقصور النخامية الذين يتلقون إعاضة كاملة بالهيدروكورتيزون والثيروكسين والستيروئيدات الجنسية يتحسنون عادة بشكل كبير مع هذه المعالجات لكنهم غالباً ما يبقون نوّامين Lethargic ومريضين نسبة للأشخاص الأصحاء. وقد اقترحت الدراسات الحديثة أن بعض هؤلاء المرضى يشعرون أنهم أفضل ويحدث لديهم تحسن موضوعي في نسب كتلة الدهن/ الكتلة العضلية وفي باقي المعايير الاستقلابية وذلك إذا أعطوا أيضاً إعاضة هرمون النمو. إن التأثير الجانبي الرئيسي هو احتباس الصوديوم الذي يتظاهر بالوذمة المحيطية أو متلازمة نفق الرسغ ولهذا السبب يتم البدء بإعاضة هرمون النمو بجرعة منخفضة مع مراقبة الاستجابة بقياس مستويات عامل النمو -1 الشبيه بالأنسولين (IGF-1) في المصل.

EBM

قصور النخامية عند البالغين – استخدام معالجة الإعاضة بهرمون النمو (GH):

أظهرت الدراسات العشوائية المحكّمة قصيرة الأمد (6–12 شهراً) أن هرمون النمو يحسن نوعية الحياة والقدرة على تحمل الجهد وينقص السمنة المركزية ومستويات كولسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة. وقد تحدث التأثيرات المفيدة على كثافة العظم المعدنية بعد المعالجة المديدة لكن هذه النتائج يمكن أن يمكن تُفنّد 'بمحاباة الانتقاء Selection Bias'. لابد من إجراء دراسات طويلة الأمد لتأكيد تأثيرات المعالجة بهرمون النمو على المرض القلبي الوعائي والكسور ونكس الورم النخامي والخباثات الأخرى. إن المعالجة بهرمون النمو مناسبة للمرضى الذين يرهقهم النوام والذين تتحسن نوعية الحياة عندهم بشكل فعلي مع هذه المعالجة.

II. عيب الساحة البصرية VISUAL FIELD DEFECT:

إن انضغاط الاتصالات العصبية بين الشبكية والقشر القذالي بورم نخامي يؤدي إلى خلل في الساحات البصرية. ورغم أن شذوذات الساحة البصرية الكلاسيكية المترافقة مع انضغاط التصالب البصري هي عمى الشقين الصدغيين bitemporal hemianopia أو عمى الربع العلوي upper quadrantanopia، فإن أي نمط من عيوب الساحة البصرية قد ينجم عن امتداد الورم النخامي فوق السرج لأنه قد يضغط العصب البصري (فقدان حدة الإبصار أو العتامة في جهة واحدة) أو التصالب البصري أو السبيل البصري (العمى الشقي مماثل الجانب Homonymous hemianopia). إن الضمور البصري قد يكون ظاهراً بتنظير العين. وقد يحدث الشفع والحول بشكل تال لانضغاط الأعصاب القحفية الثالث والرابع والسادس.

إن التشخيص التفريقي لعيوب الساحة البصرية واسع ويشمل الأمراض العصبية وأمراض الحجاج (مثل الزرق Glaucoma). ومن جهة أخرى يجب في حال غياب أي تفسير واضح لعيب الساحة البصرية إجراء المرنان MRI أو التصوير المقطعي المحوسب CT للحفرة النخامية لكشف الورم النخامي (انظر الشكل 25).

لابد من إجراء المزيد من التقييم السريري والاستقصاء عند المرضى الذين لديهم دليل شعاعي على وجود ورم نخامي وذلك كما هو مبين في (الجدول 42 وفي الشكل 24).

تحتاج الأورام المسببة لعيوب الساحة البصرية إلى معالجة إسعافية كما وصف لاحقاً.

III. ثر اللبن GALACTORRHEA:

هو در اللبن Lactation دون وجود إرضاع والدي. يحدث عند بعض النساء ثر اللبن الفيزيولوجي كما هو الحال مثلاً عند الفشل في إيقاف در اللبن بعد إيقاف الإرضاع الوالدي، أو استجابة لوجود طفل جديد في المنزل. تكون كمية الحليب المنتجة متنوعة وقد لا تلاحظ إلا بعد التعصير expression اليدوي أو في حالات معينة (مثلاً عند الهياج أو عند تنبيه الحلمة). ينجم ثر اللبن المرضي عن فرط برولاكتين الدم ويظهر (الجدول 48) التشخيص التفريقي.

الشكل 25: ورم غدي كبير في النخامية عند مريض تظاهر بعيب الساحة البصرية. **A**: عيب الساحة البصرية على شكل عمى الشقين الصدغيين للضوء الأحمر (الخط الأحمر) والضوء الأبيض (الخط الأسود). **B**: امتداد الورم النخامي الكبير فوق السرج (منظر سهمي). **C**: منظر إكليلي للورم النخامي يظهر انضغاط التصالب البصري.

الجدول 48: أسباب ارتفاع برولاكتين البلازما.	
الفيزيولوجية:	
• الكرب.	• منعكس جدار الصدر (مثال تنبيه الحلمة).
• الحمل.	• منعكس المرأة المرضع (مثال بكاء الطفل).
• الإرضاع.	
الأدوية:	
مناهضات Antagonists الدوبامين:	*الأدوية المؤدية لنفاد الدوبامين:*
• مضادات الذهان (الفينوتيازينات والبوتيروفينونات).	• الرزربين.
• مضادات الاكتئاب.	• الميثيل دوبا.
• مضادات الإقياء (مثل الميتوكلوبراميد، الدومبيريدون).	*الأستروجينات:*
	• حبوب منع الحمل الفموية.
المرضية:	
الشائعة:	*غير الشائعة:*
• فرط برولاكتين الدم بانقطاع الاتصال (مثلاً الورم الغدي الكبير غير الوظيفي في النخامية).	• المرض الوطائي.
	• الورم النخامي المفرز للبرولاكتين وهرمون النمو.
• الورم البرولاكتيني (عادة ورم غدي صغير).	• الفشل الكلوي.
• قصور الدرقية الأولي.	*نادرة:*
• متلازمة المبيض متعدد الكيسات.	• تالي للهربس النطاقي.
	• المصدر المنتبذ.

A. التقييم السريري:

تشمل النقاط الهامة في القصة المرضية استخدام الأدوية والحمل الحديث والقصة الحيضية. يؤدي فرط برولاكتين الدم الهام إلى انقطاع الحيض أو عدم انتظامه. قد يلتبس ثر اللبن وحيد الجانب مع نجيج الحلمة ومن المهم إجراء فحص دقيق للثدي لنفي الخباثة. إن التقييم الإضافي يكون حسب المبادئ التي ذكرت في (الشكل 24). من جهة أخرى تكون معظم الأورام البرولاكتينية أوراماً غدية صغيرة Microadenoma لذلك فمن غير الشائع نسبياً حدوث قصور النخامية.

B. الاستقصاءات:

إن الحد الأعلى لبرولاكتين المصل السوي في العديد من المقايسات هو حوالي 500 ميلي وحدة/ل. قد تصل المستويات الفيزيولوجية من البرولاكتين أثناء الحمل والإرضاع إلى 20000 ملي وحدة/ل. إن المستويات بين 500-1000 ملي وحدة/ل عند المريضات غير المرضعات وغير الحوامل ناجمة على الأرجح عن الكرب أو الأدوية ويستطب إعادة القياس. أما المستويات بين 1000 و5000 ميلي وحدة/ل فناجمة على الأرجح عن الأدوية أو ورم برولاكتيني صغير Microprolactinoma أو عن فرط برولاكتين الدم بانقطاع الاتصال Disconnection Hyperprolactinemia (ناجم عن الضغط على السويقة القمعية وزوال تأثير الدوبامين المثبط لإفراز البرولاكتين). وتقترح بشكل كبير المستويات فوق 5000 ميلي وحدة/ ل وجود ورم برولاكتيني، وكلما كانت المستويات أعلى كان الورم أكبر وقد تصل المستويات في بعض الأورام البرولاكتينية الكبيرة إلى 100000 ميلي وحدة/ل.

يجب عند المريضات اللواتي لديهن زيادة البرولاكتين إجراء اختبارات وظيفة الغدد التناسلية وقياس T4 و TSH لنفي قصور الدرقية الأولي المسبب لزيادة البرولاكتين المحرضة بالـTRH. إن برولاكتين المصل الذي يتجاوز 1000 ميلي وحدة/ل استطباب لإجراء المرنان MRI أو التصوير المقطعي المحوسب CT للوطاء والنخامية إلا إذا هبطت مستويات البرولاكتين بعد سحب المعالجة الدوائية ذات الصلة. كما تحتاج المريضات المصابات بالأورام الغدية الكبيرة إلى إجراء اختبارات قصور النخامية أيضاً (راجع الجدول 42).

إن المرنان MRI يكشف كل الأورام الغدية الكبيرة وحوالي 70٪ من الأورام الغدية الصغيرة، وإذا كانت التفريسة Scan سوية دون وجود سبب آخر لزيادة البرولاكتين فإن التشخيص الافتراضي عند المريضة في هذه الحالة هو الورم الغدي المجهري الصغير Small Microadenoma.

C. التدبير:

تم وصف معالجة الأورام البرولاكتينية في الصفحة 216. إن ثر اللبن يشفى عند المعالجة النوعية للأسباب الأخرى لزيادة البرولاكتين أو سحب الدواء المسبب. ويمكن معالجة ثر اللبن الفيزيولوجي المزعج بناهضات الدوبامين Dopamine Agonists (راجع الجدول 50).

الأورام الوطائية والنخامية
PITUITARY AND HYPOTHALAMIC TUMOURS

I. أورام النخامية غير الوظيفية NON - FUNCTIONING PITUITARY TUMOURS :

A. السببيات:

تكون الأورام النخامية عادة أوراماً غدية Adenomas سليمة عادة.

إن الكارسينوما الأولية في الغدة النخامية نادرة لكن الورم الانتقالي من ورم أولي في الثدي أو الرئة أو الكلية أو من أي مكان آخر قد يحدث في الوطاء وينقص وظيفة النخامية. إن باقي الأورام (على سبيل المثال ورم الغدة الصنوبرية أو الورم البطاني العصبي Ependymoma أو الورم السحائي) قد تترافق مع أذية النخامية أو الوطاء. كذلك فإن بعض الحالات مثل الساركويد أو الإفرنجي قد تقلد الأورام النخامية.

B. المظاهر السريرية:

راجع المقاربة الموجودة في (الشكل 24). تتنوع المظاهر السريرية ويعتمد ذلك على نمط الآفة في الغدة النخامية وتأثير تلك الآفة على البنيات المحيطة بها. إن الأورام التي لا تفرز هرمونات زائدة (الأورام الغدية غير الوظيفية) تتظاهر بقصور النخامية أو بمظاهر ناجمة عن التمدد الموضعي للورم. ويعتبر الصداع هو العرض الأكثر شيوعاً لكنه الأقل نوعية. لا تسبب الأورام النخامية مظاهر خلل وظيفة الوطاء أو النخامية الخلفية إلا إذا امتدت بشكل كافٍ بحيث تصطدم بالوطاء حيث أن الضغط على النخامية الخلفية لا يتداخل مع وظيفتها. إن عيوب الساحة البصرية شائعة.

ورغم أنه قد تم وصف حدوث مَوَه الرأس Hydrocephalus في أورام النخامية فمن المهم معرفة أن أورام النخامية لا تتصرف مثل أورام الدماغ حيث أنها بطيئة الترقي عادة ومن النادر جداً أن تسبب اضطراباً عصبياً أو ارتفاعاً في الضغط داخل القحف. وإن هذا من المفاهيم الهامة التي يجب توضيحها للمرضى في مرحلة باكرة.

C. الاستقصاءات:

يجب عند كل المرضى المصابين بأورام النخامية إجراء الاختبارات الموصوفة في (الجدول 42). إذا اقترحت المظاهر السريرية وجود فرط إفراز هرموني فلابد عندها من إجراء تقييم لذلك. إن المرنان MRI هو تقنية التصوير التي لها أعلى دقة Resolution (انظر الشكل 25) والتي يمكن أن تؤكد إن كان الورم ورماً غدياً كبيراً (قطره أكبر من 10 ملم) أو ورماً غدياً صغيراً (قطره أقل من 10 ملم) وإن لم يكن المرنان متوفراً فإن التصوير المقطعي المحوسب CT وسيلة يعول عليها في كشف الأورام الغدية الكبيرة. إن تمييز حجم الورم أمر هام وذلك بشكل رئيسي لأن الأورام الغدية الصغيرة لا تترافق مع قصور النخامية أو انضغاط البنيات الموضعية ولا تعالج إلا إذا كانت مفرزة لهرمونات زائدة.

D. التدبير:

يظهر (الجدول 49) طرق معالجة الأورام النخامية.

إذا كان هناك دليل على وجود انضغاط الطرق البصرية فإن المعالجة الإسعافية أمر ضروري. وإن فرص شفاء عيب الساحة البصرية يتناسب مع مدة الأعراض، فإذا كان العيب موجوداً منذ أكثر من 4 شهور فإن الشفاء الكامل أمر غير محتمل. إن المعالجة الطبية الوحيدة التي تؤدي إلى انكماش الأورام الغدية الكبيرة بشكل يعول عليه هو ناهضات الدوبامين Dopamine Agonists لعلاج الأورام البرولاكتينية الكبيرة (انظر لاحقاً)، من الضروري قياس برولاكتين المصل قبل إجراء الجراحة الإسعافية فإذا كان البرولاكتين أكثر من 4000 ميلي وحدة/ل فإن التجربة العلاجية بناهضات الدوبامين لعدة أيام فقط قد تؤدي بشكل ناجح إلى انكماش الورم مما يجعل الجراحة غير ضرورية.

يتم إجراء معظم العمليات الجراحية على النخامية عن طريق المقاربة عبر الوتدي Trans-Sphenoidal Approach، حيث تتم مقاربة الحفرة النخامية عن طريق الجيب الوتدي عبر شق تحت الشفة العليا أو من خلال الأنف. ويحتفظ بالجراحة عبر الجبهي عن طريق حج القحف Craniotomy للأورام الكبيرة جداً والأورام القحفية البلعومية. ومن غير الشائع إمكانية قطع الأورام الغدية الكبيرة بشكل كامل.

يتم بعد تخفيف الانضغاط Decompression إعادة التصوير بعد عدة أشهر وإذا كان هناك أي ورم متبق فإن المعالجة الشعاعية الخارجية تعطى لإنقاص خطر النكس. إن المعالجة الإشعاعية غير مفيدة عند المرضى الذين يحتاجون إلى معالجة إسعافية لأنها تحتاج إلى عدة أشهر أو سنوات حتى تكون فعالة إضافة إلى وجود خطر التورم الحاد Acute Swelling للورم.

الجدول 49: الطرق العلاجية للأورام الوطائية والنخامية.

	الجراحة	المعالجة الإشعاعية	المعالجة الطبية	ملاحظات
الأورام الغدية النخامية الكبيرة غير الوظيفية	الخط الأول.	الخط الثاني.	–	–
الورم البرولاكتيني	الخط الثاني.	الخط الثاني.	الخط الأول: ناهضات الدوبامين.	تؤدي ناهضات الدوبامين عادة إلى انكماش الأورام الغدية الكبيرة.
ضخامة النهايات	الخط الأول.	الخط الثاني.	الخط الثاني: مضاهئات السوماتوستاتين. ناهضات الدوبامين. مناهضات مستقبلة الـGH.	لا تؤدي المعالجة الطبية بشكل يعول عليه إلى انكماش الأورام الغدية الكبيرة.
داء كوشينغ	الخط الأول.	الخط الثاني.	–	تستخدم المعالجة الإشعاعية عند الأطفال، كما تستخدم لمنع متلازمة نلسون.
الورم القحفي البلعومي	الخط الأول.	الخط الثاني.	–	

إن كل العمليات الجراحية التي تجرى على النخامية تحمل في طياتها خطر أذية الوظيفة الغدية الصماوية السوية ويزداد هذا الخطر مع زيادة حجم الورم الأولي. أما المعالجة الإشعاعية فتحمل خطر قصور النخامية مدى الحياة (50–70٪ خلال السنوات العشرة الأولى) ولابد من إجراء اختبارات الوظيفة النخامية سنوياً. كذلك هناك قلق من المعالجة الإشعاعية التي توجه عبر الفصين الصدغيين حيث يمكن أن تؤدي إلى ضعف الوظيفة المعرفية Cognitive بل حتى يمكن أن تحرض الأورام الدماغية الأولية. لكن هذه التأثيرات الجانبية لم يتم قياسها وهي نادرة على الأرجح.

يتم متابعة الأورام غير الوظيفية عن طريق التصوير المتكرر بفواصل زمنية تعتمد على حجم الورم وعلى كون المعالجة الشعاعية قد أعطيت أم لا.

II. الورم البرولاكتيني PROLACTINOMA:

A. السببيات:

يعتبر ارتفاع مستويات برولاكتين البلازما من الموجودات الشائعة وقد ينجم عن مجموعة متنوعة من الأسباب كما ذكر ذلك في (الجدول 48). ورغم أن القائمة طويلة فإنه من الممكن عادة الوصول إلى تشخيص افتراضي عن طريق القصة المرضية المأخوذة بدقة خاصة فيما يتعلق بالمعالجة الدوائية.

B. المظاهر السريرية:

يعتبر أبقراط أول من لاحظ أن إفراز الحليب يترافق مع نقص وظيفة الغدد التناسلية. إن المظاهر الرئيسية لفرط برولاكتين الدم هي ثر اللبن Galactorrhoea وقصور الغدد التناسلية. يؤدي قصور الغدد التناسلية عند النساء إلى انقطاع الحيض الثانوي وندرة الطموث أو النزف الحيضي واللاإباضة مع العقم. أما عند الرجال فيحدث نقص الشبق والعنانة ونقص عدد مرات الحلاقة والنوام Lethargy. يتظاهر الرجال عادة بالأعراض في مرحلة متأخرة مقارنة مع النساء وهم أكثر ميلاً لأن يكون لديهم ورم غدي كبير.

كذلك فإن المرضى المصابين بالأورام الغدية الكبيرة قد يكون لديهم أي من المظاهر السريرية للأورام النخامية غير الوظيفية (راجع الشكل 24).

C. الاستقصاءات:

تم وصف الاستقصاءات تحت عنوان ثر اللبن في الصفحة 212، كما ذكرت المبادئ في (الجدول 42).

D. التدبير:

1. المعالجة الطبية:

إن المعالجة بناهضات الدوبامين سوف تعيد مستويات البرولاكتين إلى السواء مع عودة وظيفة الغدد التناسلية عند كل حالات فرط برولاكتين الدم تقريباً. إذا لم تسترجع وظيفة الغدد التناسلية رغم التخفيض الفعال للبرولاكتين فعندها قد يكون هناك عوز مرافق في موجهة الغدد التناسلية أو قد يكون ذلك بداية للإياس عند الإناث. يتوافر حالياً عدة ناهضات للدوبامين كما هو مبين في (الجدول 50).

الجدول 50: المعالجة بناهضات الدوبامين: الأدوية المستخدمة لعلاج الأورام البرولاكتينية.

	الجرعة الفموية*	الفوائد	المساوئ
البروموكريبتين Bromocriptine	2.5–15 ملغ/اليوم كل 8–12 ساعة.	متوافر للاستخدام حقناً. نصف عمره قصير، ومفيد في معالجة العقم. فعالية طويلة الأمد مثبتة.	التأثيرات الجانبية الشبيهة بالإرغوتامين (الغثيان، الصداع، نقص ضغط الدم الوضعي، الإمساك). المطاوعة السيئة بسبب الجرعات المتكررة.
الكابيرغولين Cabergoline	250–1000 مكروغرام/ الأسبوع، جرعتان/ الأسبوع.	طويل التأثير لذلك فإن الجرعات المنسية أقل أهمية. ذكر أن لديه تأثيرات جانبية شبيهة بالإرغوتامين قليلة.	غير مناسب لمعالجة العقم.
الكيناغوليد Quinagolide	50–150 مكروغرام في اليوم. مرة واحدة يومياً.	دواء غير إرغوتاميني وله تأثيرات جانبية قليلة عند المرضى الذين لا يتحملون الأدوية السابقة.	غير مختبر في الحمل.
البيرغوليد Pergolide			دواء قديم له تأثيرات جانبية تشبه البروموكريبتين، لم يعد يستخدم.

*** يتطور التحمل Tolerance للتأثيرات الجانبية. إن كل هذه الأدوية خاصة البروموكريبتين يجب أن تعطى بجرعة منخفضة وتزاد ببطء. إذا تم نسيان عدة جرعات من البروموكريبتين فإن العملية يجب أن تبدأ مرة أخرى.**

تميل المعالجة بناهضات الدوبامين لأن تكون معالجة طويلة الأمد عند أغلب المرضى، ومع ذلك فإنه من الممكن سحب البروموكربتين عند بعض المرضى المصابين بورم غدي صغير بعد 10 سنوات من المعالجة دون أن يحدث نكس لفرط برولاكتين الدم. كذلك فإن كبت البرولاكتين في الأورام الغدية الصغيرة لا ضرورة له بعد الإياس إلا إذا كان در اللبن مزعجاً، حيث يكون في هذه الحالة قصور الغدد التناسلية فيزيولوجياً ومن غير المحتمل بشكل كبير حدوث نمو الورم. أما عند المرضى المصابين بالأورام الغدية الكبيرة فإن سحب الأدوية لا يمكن أن يتم إلا بعد إجراء جراحة شافية أو معالجة إشعاعية وتحت المراقبة اللصيقة.

وبصورة عامة يجب على المرضى الذين لديهم زيادة البرولاكتين تجنب الأدوية التي تنبه البرولاكتين بما فيها الأستروجينات.

2. المعالجة الجراحية:

إن ناهضات الدوبامين لا تخفض مستويات البرولاكتين فحسب بل تؤدي إلى انكماش غالبية الأورام الغدية الكبيرة المفرزة للبرولاكتين. ولهذا فإن تخفيف الانضغاط جراحياً ليس ضرورياً عادة إلا إذا كان الورم الغدي الكبير كيسياً. ومع ذلك يمكن عند المرضى الذين لا يتحملون ناهضات الدوبامين إزالة الأورام الغدية الصغيرة بشكل انتخابي بواسطة الجراحة عبر الوتدي مع معدل شفاء حوالي 80٪. أما معدل الشفاء في الأورام الغدية الكبيرة فهو أخفض بشكل كبير.

3. المعالجة الإشعاعية *Radiotherapy*:

قد يكون التشعيع الخارجي ضرورياً في بعض الأورام الغدية الكبيرة لمنع عودة نموها عند إيقاف ناهضات الدوبامين.

4. الحمل:

إن فرط برولاكتين الدم يتظاهر غالباً بالعقم لذلك فإن المعالجة بناهضات الدوبامين يليها غالباً حدوث الحمل.

تنصح المريضات المصابات بالأورام الغدية الصغيرة بسحب البروموكربتين حالما يتم إثبات وجود الحمل (مثلاً باستخدام اختبار موجهات الغدد التناسلية المشيمائية البشرية (hCG) البولية في اليوم الثالث من غياب الدورة). وعلى العكس فإن الأورام البرولاكتينية الكبيرة قد تتضخم بسرعة تحت تنبيه الأستروجين وهؤلاء المريضات يجب أن يتابعن المعالجة بناهضات الدوبامين ولابد من قياس مستويات البرولاكتين عندهن أثناء الحمل مع فحص الساحات البصرية. وتنصح كل المريضات بإخبار الطبيب مباشرة عند حدوث صداع أو اضطراب في الرؤية.

III. ضخامة النهايات ACROMEGALY:

تنجم ضخامة النهايات عن إفراز هرمون النمو من ورم نخامي يكون عادة ورماً غدياً كبيراً Macroadenoma.

A. المظاهر السريرية:

إذا حدث فرط إفراز هرمون النمو قبل التحام المشاش فإن ذلك يؤدي لحدوث العملقة Gigantism، أما إذا حدثت زيادة هرمون النمو عند البالغين بعد إنغلاق المشاش وهو أشيع فإن ذلك يؤدي لحدوث ضخامة النهايات.

وإذا بدأ فرط الإفراز في فترة المراهقة واستمر بعد البلوغ فإن كلا الحالتين قد تشتركان. إن المظاهر السريرية مبينة في (الجدول 51). وإن أشيع الشكاوي هي الصداع والتعرق.

يكون التقييم الإضافي حسب الخطة المبينة في (الشكل 24). قد تترافق الأورام الغدية الكبيرة مع اختلاطات موضعية ناجمة عن تمدد الورم كما تترافق مع قصور النخامية.

B. الاستقصاءات:

يجب إثبات التشخيص السريري عن طريق قياس مستويات هرمون النمو أثناء اختبار تحمل الغلوكوز الفموي (انظر الشكل 26). تكبت مستويات هرمون النمو في البلازما عند الأشخاص الأسوياء إلى ما دون 2 ملي وحدة/ل. أما في حال ضخامة النهايات فإنها لا تكبت ويحدث عند 50٪ من المرضى ارتفاع تناقضي Paradoxical Rise. يجب استقصاء بقية الوظيفة النخامية كما هو موصوف في (الجدول 42). وتكون مستويات البرولاكتين مرتفعة عند حوالي 30٪ من المرضى.

إن تشخيص ضخامة النهايات أكثر صعوبة عند المرضى الذين لديهم عوز الأنسولين سواء النمط الأول أو النمط الثاني طويل الأمد من الداء السكري حيث قد لا يحدث كبت لهرمون النمو بعد تحميل الغلوكوز عند هؤلاء المرضى بسبب الإفراز غير الكافي للأنسولين مما يؤدي إلى فشل الغلوكوز بتنبيه إفراز الـIGF-1 من الكبد.

الجدول 51: المظاهر السريرية لضخامة النهايات.	
تبدلات النسيج الرخو:	
• تسمك الجلد.	• الاعتلال المفصلي بضخامة النهايات.
• زيادة التعرق.	• الاعتلال العضلي.
• الصداع.	• متلازمة نفق الرسغ.
• زيادة إنتاج الزهم.	• ظاهرة رينو متأخرة البداية.
• ضخامة الشفتين والأنف واللسان.	• ضخامة الأحشاء (مثل الدرقية والقلب والكبد).
• زيادة سماكة وسادة العقب.	
ضخامة الأطراف:	
• اليدان الكبيرتان (صعوبة نزع الخواتم).	• القدمان الضخمتان (زيادة مقاس الحذاء).
التبدلات العظمية الأخرى:	
• نمو الفك السفلي ـ الفقم Prognathism.	• الحداب Kyphosis.
• نمو الجمجمة ـ تبارز الحواف فوق الحجاج مع كبر الجيبين الجبهيين.	• الفصال العظمي Osteoarthritis.
التأثيرات الاستقلابية:	
• عدم تحمل الغلوكوز (25٪).	• فرط ضغط الدم (يترافق في 25٪ مع زيادة صوديوم الجسم).
• الداء السكري (10٪).	
الاختلاطات طويلة الأمد:	
• الداء العصيدي (2-3 أضعاف الخطر النسبي).	• سرطان الكولون (2-3 أضعاف الخطر النسبي).

وإن الـIGF-1 هو الذي يقوم بدوره بكبت إفراز هرمون النمو. إن هذا أمر هام لأن ضخامة النهايات يمكن أن تسبب الداء السكري عن طريق إثارة Exacerbating المقاومة للأنسولين. ولكن تكون مستويات IGF-1 منخفضة عند المرضى السكريين غير المصابين بضخامة النهايات في حين تكون هذه المستويات مرتفعة عند المرضى المصابين بضخامة النهايات.

يمكن أن تشمل الاختبارات الإضافية في ضخامة النهايات إجراء التحري عن الأورام الكولونية عن طريق تنظير الكولون Colonoscopy.

C. التدبير:

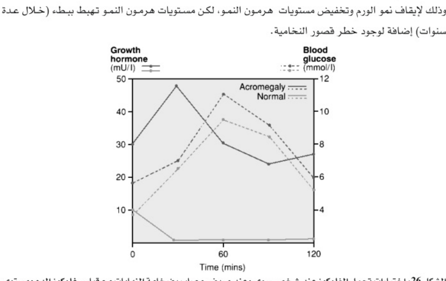
تم وصف الطرق العلاجية في الجدول 49.

1. المعالجة الجراحية:

إن الجراحة عبر الوتدي هي الخط الأول في المعالجة عادة وقد تؤدي إلى شفاء زيادة هرمون النمو خاصة عند المرضى المصابين بالأورام الغدية الصغيرة. لكن الأشيع أن تؤدي الجراحة إلى إنقاص حجم Debulk الورم ويكون الخط الثاني من المعالجة ضرورياً حسب التصوير بعد الجراحة ونتائج اختبار تحمل الغلوكوز.

2. المعالجة الإشعاعية:

تستخدم المعالجة الإشعاعية الخارجية عادة كخط ثان للمعالجة إذا استمرت ضخامة النهايات بعد الجراحة وذلك لإيقاف نمو الورم وتخفيض مستويات هرمون النمو، لكن مستويات هرمون النمو تهبط ببطء (خلال عدة سنوات) إضافة لوجود خطر قصور النخامية.



الشكل 26: اختبارات تحمل الغلوكوز عند شخص سوي وعند مريض مصاب بضخامة النهايات مع قياس غلوكوز الدم ومستوى هرمون النمو في البلازما. لاحظ أن إفراز هرمون النمو قد تم كبته إلى مادون 2 ملي وحدة/ل عند الشخص السليم، في حين لم يكبت (ترافق أحياناً مع ارتفاع تناقضي) في ضخامة النهايات. كذلك قد يضعف تحمل الغلوكوز في ضخامة النهايات.

A

أنثى عمرها 16 عاماً:

التشخيص

راجعت المريضة بتوقف تطور البلوغ (انظر الشكل 12)

ورم قحفي بلعومي على صورة المرنان (B) تم معالجته بالجراحة والمعالجة الإشعاعية

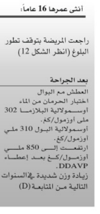
بعد الجراحة

العطش مع البوال
اختبار الحرمان من الماء
أوسمولالية البلازما 302 ملي أوزمول/كغ.
أوسمولالية البول 310 ملي أوزمول/كغ.
ارتفعت إلى 850 ملي أوزمول/كغ بعد إعطاء DDAVP.

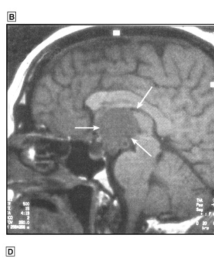
البوالة التفهة القحفية تمت معالجتها بواسطة الـDDAVP عبر الأنف.

زيادة وزن شديدة في السنوات التالية من المتابعة (D)

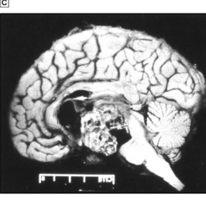
السمنة الوطائية



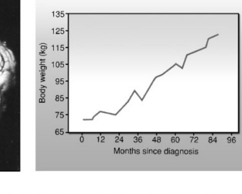
B



C



D



الشكل 27: الورم القحفي البلعومي. A: يتظاهر هذا الورم الوطائي بشكل مميز عند المرضى الشبان. B و C: يكون هذا الورم غالباً كيسياً ومتكلساً كما يظهر ذلك في صورة المرنان MRI (الأسهم) وفي عينة التشريح المرضي. D: تتظاهر أذية الوطاء بالبوالة التفهة وفقد حس الشبع مما يؤدي إلى كسب وزن شديد (راجع النص من أجل DDAVP).

3. المعالجة الطبية:

تستخدم معظم المراكز المعالجة الطبية عند المرضى الذين يستمر لديهم ضخامة النهايات بعد الجراحة وذلك لإنقاص مستويات هرمون النمو إلى ما دون 5 ملي وحدة/ل (راجع جدول EBM). يمكن إيقاف المعالجة الطبية بعد عدة سنوات عند المرضى الذين تلقوا المعالجة الإشعاعية لأن إفراز هرمون النمو يستمر بالهبوط لعدة سنوات بعد تشعيع النخامية. يمكن إعطاء مضاهئات السوماتوستاتين Somatostatin (مثل الأوكتريوتيد Octreotide

أو اللانريوتيد Lanreotide) علـى شـكل حقـن عضليـة بطيئـة التحـرر كـل عـدة أسـابيع. وبشـكل هـام فـإن الأوكتريوتيد لا يؤدي إلى انكماش الأورام المفرزة لهرمون النمو بشكل يعول عليه. إن ناهضات الدوبامين أقل فعالية في تخفيض هرمـون النمو لكن قد تكون مفيدة خاصة عند المرضى الذين لديهم زيادة مرافقـة في الـبرولاكتين. وهنـاك تجـارب مشـجعة قـد أجريـت باسـتخدام مناهضـات مسـتقبلة هرمـون النمـو (مثـل البيغفيسـومانت Pegvisomant).

EBM

ضخامة النهايات – الأهداف العلاجية:

أظهرت معلومـات المراقبـة عنـد 1362 مريضـاً مصابـاً بضخامـة النـهايات وجـود علاقـة خطيـة بـين مستويات هرمـون النمـو الوسـطية أثنـاء المتابعـة بعـد المعالجـة الجراحيـة أو الإشـعاعية ومعدل الوفيـات الناجمـة عـن سـرطان الكولـون والداء القلبي الوعائي. وإن المحافظة على مستوى هرمون النمو دون 5 ميلي وحدة/ل ترافق مع نسبة بقيا سوية. ولهذا السبب تستخدم المعالجة الطبية عند الضرورة عند معظم المرضى لإنقاص مستوى هرمـون النمـو إلـى مـا دون 5 ميلـي وحدة/ل.

IV. الورم القحفي البلعومي CRANIOPHARYNGIOMA:

إن الأورام القحفية البلعومية أورام سليمة تتطور على حساب خلية متوضعة في جيب راتكة Rathke s Pouch وقد تتوضع ضمن السرج التركي أو في المسافة فوق السرج وهـو الأشيع. تكـون هـذه الأورام كيسـية غالبـاً و/أو متكلسـة (انظر الشكل 27) وهـي تحـدث بشـكل أكثر شـيوعاً عنـد الأشـخاص الشـبان مقارنـة مـع الأورام الغديـة النخامية.

قد تتظاهر الأورام القحفيـة البلعومية بتأثيرات ناجمـة عن الضغط علـى البنيـات المجـاورة أو بقصـور النخاميـة أو بالمتلازمـة الوطائيـة كمـا وصـف لاحقـاً. مـن النـادر جـداً الوصـول إلـى الأورام القحفيـة البلعوميـة عـبر الوتـدي وتشمل الجراحة إجراء حج القحف Craniotomy مع نسبة خطورة عالية نسبياً لحدوث أذية الوطاء والاختلاطات الأخرى. من غير المحتمل أن تكون الجراحة شافية وعادة ما تعطى المعالجة الإشعاعية رغم أن هناك شك في فعاليتها.

إن الأورام القحفية البلعومية تنكس غالباً لسوء الحظ وتحتاج إلى إعادة الجراحة وتسبب بشكل أكيد مراضـة معتبرة ناجمة عادة عن السمنة الوطائية و/أو قصور الرؤية.

مرض النخامية الخلفية والوطاء
HYPOTHALAMIC AND POSTERIOR PITUITAY DISEASE

إن أسباب المرض الوطائي مبينة في (الجدول 44). ورغم ترافق المرض الوطائي بشكل شائع مع خلل وظيفة النخامية الأمامية فإن هناك مظاهر سريرية تتعلق مباشرة بالوطاء والتي قد تتظاهر أحياناً لوحدها بشكل معزول. تشمل هذه المظاهر فرط الأكل Hyperphagia والسمنة (راجع الشكل 27) واضطراب تنظيم الحرارة مما يؤدي بشكل شائع إلى انخفاض الحرارة Hypothermia في المناخ المعتدل وإلى فرط الحرارة Hyperthermia في المناخ الاستوائي واضطرابات توازن الماء.



البوالة التفهة DIABETES INSIPIDUS:

هي مرض غير شائع يتميز بالإطراح المستمر لكميات غزيرة من بول ممدد إضافة إلى العطش. يمكن تقسيم البوالة التفهة إلى البوالة التفهة القحفية Cranial التي يكون فيها عوز في إنتاج الـADH والبوالة التفهة كلوية المنشأ Nephrogenic التي لا تستجيب فيها النبيبات الكلوية للADH.

A. السببيات:

يبين (الجدول 52) أسباب البوالة التفهة.

B. المظاهر السريرية:

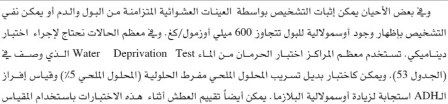
إن العطاش والبوال هي أكثر الأعراض وضوحاً. قد يتبول المريض 5–20 ليتراً أو أكثر من البول في الـ24 ساعة ويكون هذا البول منخفض الكثافة النوعية والأوسمولالية. إذا كانت آلية العطش سليمة عند المريض وكان المريض واعياً ويستطيع الوصول إلى السوائل الفموية فعندها يمكن له أن يحافظ على مدخول كافٍ من السوائل، ولكن عند المريض غير الواعي أو المريض الذي لديه أذية في مركز العطش الوطائي فإن البوالة التفهة قد تكون مميتة. إذا وجد عوز مرافق في الكورتيزول فإن البوالة التفهة قد لا تتظاهر حتى تعطى معالجة الإعاضة بالقشرانيات السكرية. يشمل التشخيص التفريقي الداء السكري والعطاش الأولي Primary Polydipsia وهو حالة تشاهد غالباً عند المرضى المصابين بمرض نفسي مثبت.

C. الاستقصاءات:

يتم إثبات البوالة التفهة إذا كانت أوسمولالية البلازما مرتفعة (أي كانت أعلى من 300 ميلي أوزمول/كغ) وكان الـADH غير قابل للقياس في المصل أو كان البول غير مركّز بشكل كبير (أي أقل من 660 ميلي أوزمول/كغ).

الجدول 52: أسباب البوالة التفهة.

القحفية:	
آفة وطائية أو آفة علوية في السويقة النخامية.	*العيب الوراثي:*
• أمثلة على ذلك الورم القحفي البلعومي، أذية الرأس، الجراحة، كثرة المنسجات بخلية لانغرهانس، الساركويد، ورم النخامية مع امتداد فوق السرج، التهاب السحايا القاعدية، التهاب الدماغ.	• السائد. • المتنحي (متلازمة DIDMOAD – مشاركة البوالة التفهة مع الداء السكري والضمور البصري والصمم).
مجهولة السبب.	
كلوية المنشأ:	
العيب الوراثي:	*المعالجة الدوائية:*
• المتنحي المرتبط بالجنس.	• الليثيوم.
• الداء السيستيني Cystinosis.	• الديميكلوسيكلين Demeclocycline.
الشذوذ الاستقلابي:	*التسم:*
• نقص بوتاسيوم الدم.	• المعادن الثقيلة.
• فرط كالسيوم الدم.	



وفي بعض الأحيان يمكن إثبات التشخيص بواسطة العينات العشوائية المتزامنة من البول والدم أو يمكن نفي التشخيص بإظهار وجود أوسمولالية للبول تتجاوز 600 ميلي أوزمول/كغ. وفي معظم الحالات نحتاج لإجراء اختبار ديناميكي. تستخدم معظم المراكز اختبار الحرمان من الماء Water Deprivation Test الذي وصف في (الجدول 53). ويمكن كاختبار بديل تسريب المحلول الملحي مفرط الحلولية (المحلول الملحي 5٪) وقياس إفراز الـADH استجابة لزيادة أوسمولالية البلازما. يمكن أيضاً تقييم العطش أثناء هذه الاختبارات باستخدام المقياس البصري التماثلي Visual Analogue Scale.

يجب تقييم وظيفة النخامية الأمامية والتشريح فوق السرجي عند المرضى المصابين بالبوالة التفهة القحفية كما أشير لذلك في (الجدول 42).

قد يكون البول في العطاش الأولي ممدداً بشدة بسبب الإدرار المزمن الذي 'يستنزف' مدروج الذوائب Solute Gradient عبر عروة هانلة، لكن أوسمولالية البلازما تكون منخفضة وليست مرتفعة. يجب عدم إعطاء الـDDAVP (انظر لاحقاً) للمرضى المصابين بالعطاش الأولي لأنه سوف يمنع إطراح الماء ويعرض لخطر التسمم المائي الشديد إذا استمر المريض بشرب السوائل بشكل زائد.

إن الاختبارات الأخرى المناسبة في البوالة التفهة كلوية المنشأ تشمل كهارل البلازما والكالسيوم واستقصاء السبيل البولي (راجع الفصلين 9 و 14).

الجدول 53: اختبار الحرمان من الماء.

الاستخدام:

لتأكيد تشخيص البوالة التفهة وتفريق الأسباب كلوية المنشأ عن الأسباب القحفية.

البروتوكول:

- عدم تناول الشاي أو القهوة أو التدخين في يوم الاختبار.
- تناول السوائل بحرية حتى الساعة السابعة والنصف من صباح يوم الاختبار لكن يجب تنبيه المرضى إلى عدم شرب سوائل إضافية استباقاً للحرمان من السوائل.
- الامتناع عن السوائل من الساعة السابعة والنصف صباحاً.
- الحضور في الساعة الثامنة والنصف من أجل وزن الجسم وقياس أوسمولالية البول والبلازما.
- تسجيل وزن الجسم وحجم البول وأوسمولالية البول والبلازما ونتيجة العطش على المقياس البصري التماثلي كل ساعتين لمدة 8 ساعات.
- إيقاف الاختبار إذا فقد المريض 3٪ من وزن الجسم.
- إذا وصلت أوسمولالية البلازما إلى أكثر من 300 ميلي أوزمول/كغ وأوسمولالية البول دون 660 ميلي أوزمول/كغ عندها يعطى الـDDAVP (راجع النص) بجرعة 2 مكروغرام عضلياً.

التفسير:

- يتم إثبات البوالة التفهة إذا كانت أوسمولالية البلازما أكثر من 300 ميلي أوزمول/كغ مع أوسمولالية البول دون 660 ميلي أوزمول/ كغ.
- يتم إثبات البوالة التفهة القحفية إذا ارتفعت أوسمولالية البول إلى أكثر من 660 ميلي أوزمول/كغ بعد إعطاء DDAVP.
- يتم إثبات البوالة التفهة كلوية المنشأ إذا لم يؤد إعطاء الـDDAVP إلى تكثيف البول.

D. التدبير:

تكون معالجة البوالة التفهة القحفية بواسطة الديس- أمينو ديس - أسبارتات آرجنين فازوبريسين (الديسموبريسين DDAVP, Desmopressin). وهو مضاهئ للـADH ذو نصف عمر طويل. يتحسن البوال في البوالة التفهة كلوية المنشأ بالمدرّات الثيازيدية (مثل البندروفلوميثيازيد Bendroflumethiazide (بندروفلوزيد Bendrofluazide) بجرعة 2.5 -5 ملغ/اليوم) والأميلوريد Amiloride (5-10 ملغ/اليوم) والأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية (مثل الإندوميتاسين 15 ملغ كل 8 ساعات) رغم أن الأدوية الأخيرة تحمل في طياتها خطر إنقاص معدل الرشح الكبي.

DDAVP:

يعطى الـDDAVP عادة عن طريق الغشاء المخاطي للأنف إما بواسطة بخاخ الجرعة المعايرة Metered dose spray أو باستخدام جهاز الضبوب اليدوي Manual Aerosol Device. كذلك يتوافر على شكل أقراص رغم أن الجاهزية الحيوية للببتيدات بعد الإعطاء الفموي منخفض جداً ولا يمكن التنبؤ به نوعاً ما. يعطى الـDDAVP للمريض المصاب بالغثيان عن طريق الحقن العضلي. أما جرعة الـDDAVP الضرورية لحفظ توازن الماء عند المريض فيجب أن تحدد بقياس تراكيز صوديوم البلازما و/أو الأوسمولالية. إن الخطر الرئيسي هو المعالجة الزائدة التي تؤدي إلى التسمم المائي ونقص صوديوم الدم. تؤدي المعالجة الناقصة إلى العطش وبالتالي حدوث زيادة معاوضة في مدخول السوائل عند المريض الواعي. إن الجرعة المثالية تمنع البوال الليلي لكنها تسمح بحدوث البوال من وقت لآخر قبل الجرعة القادمة (مثلاً جرعة الـDDAVP الأنفي 5 مكروغرام في الصباح و 10 مكروغرام في الليل).

قضايا عند المرضى المسنين:
الغدة النخامية والوطاء.
• إن أورام النخامية بطيئة النمو. وقد لا تكون المعالجة ضرورية عند المرضى الذين لا يشكون من خلل الوظيفة البصرية.
• قد لا يميز المرضى المسنون المظاهر الباكرة المعتادة للمرض النخامي (مثل انقطاع الحيض وثر اللبن وخلل الوظيفة الجنسية) ويميلون لأن يتظاهروا بشكل متأخر بأورام نخامية كبيرة مع خلل الوظيفة البصرية.
• إن فرط برولاكتين الدم الناجم عن ورم غدي صغير أقل خطورة بعد الإياس حيث يحدث قصور الغدد التناسلية \الفيزيولوجي في هذه الفترة على أي حال، ولكن يجب معالجة الأورام الغدية الكبيرة بشكل فعال في كل الأعمار.
• يهبط إفراز هرمون النمو مع العمر ويؤدي ذلك أحياناً إلى عوز واضح في هرمون النمو كيميائياً حيوياً. وهذا الأمر لا يجب اختباره إلا إذا استطب ذلك سريرياً (راجع الجدول 42).

* * *